

**KONNATALE VIRUSINFEKTIONEN
BEI FRÜH - UND REIFGEBORENEN**

GABRIELE KÖLL

1984

Aus der Kinderklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H.-B. Hadorn

KONNATALE VIRUSINFEKTIONEN
BEI FRÜH- UND REIFGEBORENEN

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von:

Gabriele Köll

aus

Unterhaching

1984

Mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. P. Peller
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H.-B. Hadorn
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. Spiess
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	12.06.1986

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1 Bedeutung der konnatalen Virusinfektionen	1
1.1.1 Rötelninfektion	3
1.1.2 Herpes simplex Infektion	8
1.1.3 Zytomegalie	10
1.1.4 Epstein-Barr-Virus-Infektion	13
1.1.5 Hepatitis B	15
1.2 Bedeutung der transplazentar übertragenen Antikörper der Klasse IgG gegen Röteln-, Herpes-simplex-, Zytomegalie- und Epstein-Barr-Viren	18
1.3 Zielvorstellung der Untersuchung	21
2. Probanden, Material und Methodik	22
2.1 Probanden und Material	22
2.1.1 Probanden	22
2.1.2 Seren	26
2.2 Diagnostische Verfahren	27
2.2.1 ELISA-Methode	27
2.2.2 Indirekte Immunfluoreszenz-Technik	31
2.2.3 Hämagglutinationshemmtest	33
2.3 Untersuchungsablauf	34

	Seite
3. Ergebnisse	35
3.1 Rötelnvirus	35
3.1.1 Antikörperstatus der Mütter und Leihimmunität der Neugeborenen durch passiv übertragene Anti- körper	35
3.1.2 Infektionshäufigkeit	51
3.2 Herpes-Simplex-Virus	60
3.2.1 Antikörperstatus der Mütter und Leihimmunität der Neugeborenen durch passiv übertragene Anti- körper	60
3.2.2 Infektionshäufigkeit	76
3.3 Zytomegalievirus	85
3.3.1 Antikörperstatus der Mütter und Leihimmunität der Neugeborenen durch passiv übertragene Anti- körper	85
3.3.2 Infektionshäufigkeit	102
3.4 Epstein-Barr-Virus	112
3.4.1 Antikörperstatus der Mütter und Leihimmunität der Neugeborenen durch passiv übertragene Anti- körper	112
3.4.2 Infektionshäufigkeit	123
3.5 Ergebnisse des HBsAg-Direktnachweises	124
3.6 Gleichzeitig vorhandene Leihimmunität gegen Rötelnvirus, Herpes-simplex-Zytomegalie- und Epstein-Barr-Virus.	128

	Seite
4. Diskussion	131
4.1 Transplazentar übertragene Antikörper der Klasse IgG bei Neugeborenen.	131
4.2 Vergleich von IgG-Antikörperspiegeln bei Mutter und Kind.	134
4.3 Vergleich plazentagängiger Antikörperspiegel bei Früh-, Mangel- und unauffälligen Reifgeborenen	137
4.4 Konnatale Virusinfektionen durch Röteln-, Herpes-simplex-, Zytomegalie-, Epstein-Barr-Virus und HBsAG	140
4.5 Mütterliche Reinfektionen während der Schwangerschaft	142
5. Zusammenfassung	147
6. Literatur	149



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554631_0005

1. Einleitung

1.1. BEDEUTUNG DER KONNATALEN VIRUSINFEKTIONEN

Jede Virusinfektion der Mutter im Verlauf einer Schwangerschaft stellt ein Risiko für das Ungeborene dar. Denn für etwa 10% aller angeborenen Fehlentwicklungen werden pränatal erworbene Virusinfektionen verantwortlich gemacht. (42)

Es gibt vier verschiedene Wege einer intrauterinen Virusinfektion des Feten:

Die beiden ersten Infektionsmechanismen setzen voraus, daß virale Partikel die Plazentaschranke durchbrechen. Eine Möglichkeit für die Überwindung dieser Barriere besteht darin, daß während der Virämiephase im mütterlichen Blutkreislauf eine Infektion der Plazenta mit intrazellulärer Virusvermehrung erfolgt. Somit ist die potentielle Infektionsgefährdung des Feten gegeben (6). Nun wird das virale Material in die subepithelial verlaufenden Kapillaren des Zottenstromas verschleppt und gewinnt Zugang zu den metabolisch hochaktiven und damit für die Virusreplikation gut geeigneten fetalen Zellen (41). Prototyp hierfür ist die Rötelnembryo- oder -fetopathie.

Einen weiteren Weg für die Überwindung der Plazentaschranke stellt der zelluläre transplazentare Transport dar (41): Mütterliche Blutzellen, die nach einem viralen Infekt infektiöse Partikel oder ihr Genom beherbergen, gelangen auf aktivem oder passivem Wege über die Plazentabariere in den kindlichen Organismus (28; 66; 47).

Der dritte Übertragungsmechanismus einer Virusinfektion von der Mutter auf den Feten ist die Aszension: Ein viraler Infekt der Zervix uteri breitet sich ins Endometrium aus und persistiert hier. Das Virus befällt nun den sich einnistenden Keim direkt oder über eine Kontaktinfektion der Eihüllen. Prototyp ist hier die mütterliche Erkrankung mit Herpes simplex Typ II (41).

Eine weitere Möglichkeit intrauteriner viraler Infektionen besteht in einer vertikalen Virustransmission, die jedoch für den Menschen noch nicht bewiesen werden konnte: Infektiöse Partikel, die im Kern von Ei- oder Spermienzellen als integriertes Genom persistieren, infizieren alle sich daraus ableitenden Tochterzellen des Feten (41).

Dem Keim stehen nun verschiedene Reaktionsformen im Falle einer intrauterinen Virusinfektion zur Verfügung: Möglicherweise kommt es weder zu einem plazentalen noch fetalen Virusbefall oder es findet ausschließlich eine plazentale Infektion ohne fetale Beeinträchtigung statt.

Falls jedoch das kindliche Gewebe durch das Virus infiziert wird, können intrauteriner Fruchttod mit Resorption, Spontanabort oder Totgeburt die Folge sein.

Überlebt das Ungeborene den initialen Virusbefall, ist sowohl die Geburt - häufig Frühgeburt - eines lebenden, aber mißgebildeten Kindes als auch die Geburt eines zunächst klinisch gesunden Neugeborenen möglich (6). Denn als Folge einer postnatalen Viruspersistenz und -reaktivierung ist bei konnatal infizierten Kindern bis in die frühe Kindheit hinein (42), manchmal sogar erst in der Adoleszenz- oder Adultperiode mit dem Auftreten von Infektschäden, insbesondere des Zentralnervensystems einschließlich Verhaltensstörungen zu rechnen (41).

Den meisten vorgeburtlichen Virusinfektionen gemeinsam ist jedoch das verminderte Geburtsgewicht - auch bei Termingeburt -, der Nachweis von spezifischen Antikörpern der Klasse IgM im Nabelschnurblut und der allgemeine Entwicklungsrückstand.

Ebenfalls bei allen konnatalen Virusinfektionen ist infolge der Unreife des kindlichen Immunsystems die Antikörperbildung verzögert: spezifische IgM-Antikörper werden in höheren Titern und für längere Zeit gebildet, als dies bei postnatalen Infektionen der Fall ist. Spezifische Antikörper der Klasse IgM treten dagegen im Vergleich zu postnatalen Virusinfektionen später auf, ihre Titer sind niedriger und nicht selten werden diese pränatal infizierten Kinder wenige Jahre nach der Geburt seronegativ.

Klinisches Syndrom und histopathologische Befunde bei einem konnatal infizierten Neugeborenen unterscheiden sich im Gegensatz dazu je nach Virustyp und Zeitpunkt der Infektion während der Schwangerschaft (41). Allerdings ist hinzuzufügen, daß die klinische Symptomatologie aller durch Herpesviren induzierten Fruchtschäden meist so wenig typisch ist, daß die ätiologische Abklärung das ganze Spektrum kongenitaler Virusinfektionen erfassen muß (45).

1.1.1 Konnatale Rötelninfektion

Demgegenüber zeigt die konnatale Rötelninfektion ein recht typisches klinisches Syndrom: Herzmißbildungen wie Septumdefekte oder Ductus arteriosus apertus, Augendefekte wie z.B. Megalocornea, Katarakt und andere Mißbildungen des vorderen Augenabschnittes, und Ohrmißbil-

dungen mit Schwerhörigkeit gehören zum klassischen Gregg-Syndrom (42; 56; 18). Heute spricht man vom erweiterten Rötelsyndrom, bei dem zusätzlich zur klassischen Trias Entwicklungs- und Wachstumsstörungen, zerebrale Defekte wie Mikrozephalie, spastische Paresen, Hepatosplenomegalie, Thrombozytopenie mit Purpura und Skelettveränderungen hinzutreten (42; 56).

Nicht jede Rötelnprimärinfektion der Mutter während der Schwangerschaft führt zu diesem schweren Krankheitsbild des Rötelsyndroms. Insgesamt dürfte 1 röteln-
geschädigtes Neugeborenes auf 5000 Lebendgeborene entfallen (42). Der Schweregrad der Schädigung des Kindes ist jedoch im wesentlichen vom Zeitpunkt der mütterlichen Rötelnprimärinfektion während der Schwangerschaft abhängig: Eine Infektion während des ersten Trimesters der Gravidität verursacht die Mehrzahl der fetalen Rötelninfektionen (11). Dabei ist in 25 % mit bereits bei Geburt geschädigten Kindern zu rechnen. Zählt man die Spätfolgen der Infektion dazu, so steigt das Risiko einer kindlichen Schädigung auf 35 %. Die größte Gefahr eines Schadens des Ungeborenen besteht bei einer mütterlichen Erkrankung im ersten Monat der Schwangerschaft (42). Nach dem ersten Schwangerschaftstrimester nimmt das Risiko einer ernsthaften fetalen Schädigung schnell ab. Hier kommt es meist zu unauffälligen Spätschäden des Kindes (11). Verschiedene Faktoren modifizieren die Gefährlichkeit einer mütterlichen Rötelninfektion nach dem ersten Trimenon der Schwangerschaft: Erstens kommt es darauf an, inwieweit die Plazenta eine Barriere für die infektiösen Partikel darstellt; diese Schrankefunktion ist jedoch in den einzelnen Schwangerschaftsabschnitten unterschiedlich. Zweitens kann das heran-

reifende Immunsystem des Feten bereits fähig sein; den vorgeburtlichen Virusbefall wirkungsvoll zu bekämpfen (11).

Ebenso wie der Manifestationsgrad der kindlichen Schädigung in Abhängigkeit vom Infektionszeitpunkt der Mutter während der Schwangerschaft variiert, so zeigt auch die Häufigkeit des serologischen Nachweises einer pränatalen Rötelninfektion dieselben Schwankungen.

Zwei Nachweismethoden finden Anwendung: Die Untersuchung des kindlichen Serums auf Rötelnspezifische IgM-Antikörper nach der Geburt, die über ein bis drei Monate postpartal weiterhin gebildet werden, und der Nachweis einer nachgeburtlichen Titerpersistenz von Rötelnspezifischen IgM-Antikörpern im kindlichen Organismus über mindestens 8 Lebensmonate (11; 75). Bei einer mütterlichen Rötelnprimärinfektion im ersten Trimester der Schwangerschaft konnten Vesikari und Mitarbeiter in 100 % spezifische Röteln-IgM-Antikörper mit Hilfe von Dichtegradientenzentrifugation und anschließendem Hämagglutinationshemmtest nachweisen, bei einer Rötelninfektion im zweiten und dritten Trimester jedoch in keinem Fall (75). In anderen Studien dagegen waren je nach angewandter Testmethode bei einer Rötelnprimärinfektion der Mutter 17 % bis 29 % der Neugeborenen Röteln-IgM positiv. Im ersten Fall kam die Dichtegradientenzentrifugation mit anschließendem Hämagglutinationshemmtest zur Anwendung, im zweiten Fall der Röteln-RIA-IgM-Test und der Röteln-IgM-Immunfluoreszenztest (73; 11).

Eine postpartale Persistenz der Röteln-IgM-Titer über mindestens acht Monate im kindlichen Serum trat bei einer Rötelninfektion der Mutter im ersten Schwanger-

schaftstrimester in 100 % auf, bei einer Infektion im zweiten oder dritten Trimester bei 49 % bei Anwendung des Hämagglutinationshemmtestes, in 52 % bei der serologischen Untersuchung mit dem Röteln-RIA-IgG-Test und Röteln-IgG-Immunfluoreszenztest (74; 11; 75). Die wirkliche fetale Infektionsrate liegt wohl zwischen der spezifischen IgM-Nachweisrate und der Nachweishäufigkeit der spezifischen IgG-Persistenz (11).

Insgesamt kann man aus diesen Zahlen schließen, daß das Risiko einer Rötelninfektion des Ungeborenen umso geringer ist, je weiter die Schwangerschaft bereits fortgeschritten ist.

Neben den erwähnten Primärinfektionen sind jedoch auch Rötelnreinfektionen der Mutter während der Schwangerschaft nicht ungewöhnlich. Sie verlaufen meist subklinisch und kommen besonders nach Rötelnimpfungen vor, obwohl sie auch bei einer auf natürlichem Wege erworbenen Immunität gegen das Rötelnvirus auftreten können (56). Dabei kann der Fetus im Sinne eines Röteln syndroms ernstlich erkranken oder der Keim ist zwar offensichtlich infiziert, zeigt postpartal jedoch keine Mißbildungen (18; 72; 26). Die dritte Möglichkeit besteht darin, daß der immunologische Schutz der Mutter eine Virämie verhindert, so daß das Kind weder klinisch auffällig noch serologisch nachweisbar rötelninfiziert ist (8).

Eilard und Strannegard fanden bei den Müttern, deren Kinder infolge einer Rötelnreinfektion während der Schwangerschaft ein konnatales Röteln syndrom entwickelt hatten, vor der Schwangerschaft einen Mangel an rötelnspezifischen neutralisierenden Antikörpern, während hohe spezifische hämagglutinationshemmende und komplementbindende Antikörpertiter bereits vor der Konzeption

vorhanden waren. Sie folgern daraus, daß hohe Antikörpertiter der Mutter im Rötelnhämagglutinationshemmtest allein den Feten nicht vor einer konnatalen Rötelninfektion schützen, sondern daß offensichtlich neutralisierende Rötelnantikörper zusätzlich nötig sind (18).

Die postpartalen Antikörperbefunde beim Neugeborenen als Beweis einer konnatalen Rötelerkrankung unterscheiden sich bei einer mütterlichen Reinfektion oder Primärinfektion nicht (18).

Interessant aber sind die mütterlichen Immunreaktionen bei einer Reinfektion: Während Bove und Mitarbeiter 1970 bei einer serologischen Untersuchung an Schwangeren mit Rötelninfektionen zwar einen signifikanten Rötelnhämagglutinationshemmtiteranstieg um ca. vier Titerstufen, aber keinen Röteln-IgM-Antikörperanstieg (nachgewiesen mit Dichtegradientenzentrifugation und anschließendem Hämagglutinationshemmtest) fanden (8), konnten Harcourt und Mitarbeiter mit Hilfe des hochsensitiven Röteln-RIA-IgM-Tests bei 21 % rötelnreinfizierten Schwangeren einen IgM-Antikörperanstieg beobachten. Diese Mütter hatten ihre Immunität aufgrund einer Impfung erworben (33). Durch Anwendung eines Röteln-IgM-Immunadsorptionstestes konnten Doerr und Mitarbeiter nun auch einen schwachen Röteln-IgM-Anstieg bei 2 % reinfizierten Müttern feststellen, die auf natürlichem Wege vor der

Schwangerschaft immunisiert worden waren (14).

Harcourt und Mitarbeiter ziehen nun in Erwägung, daß das Auftreten von virusspezifischen IgM-Antikörpern vom Zeitpunkt der Reinfektion während der Schwangerschaft, vom Virustyp und von der Menge an aufgenommenem infektiösen Material abhängt. Ebenso spielt auch die Sensitivität und Spezifität der verwendeten Suchtests eine große Rolle (33).

Überraschend war jedoch die Beobachtung von Doerr und Mitarbeiter, daß man bei Rötelnreinfektionen im Erwachsenenalter mit einer Reihe anderer unspezifischer, klinisch inapparenter Antikörper-Booster-Reaktionen zu rechnen hat, speziell bei spezifischen IgG- und IgM-Antikörpern gegen Zytomegalie- und Herpes-simplex-Viren. Zum Nachweis der spezifischen Antikörper der Klasse IgG verwendete er komplementbindende Reaktionen, zum spezifischen IgM-Nachweis ELISA-Tests (14).

1.1.2 Konnatale Herpes-simplex-Infektion

Weniger erforscht wurden bisher konnatale Infektionen mit dem Herpes-simplex-Virus, vermutlich deshalb, weil sie seltener auftreten als beispielweise pränatale Rötelnernkrankungen. Die Häufigkeit prä- und perinataler Herpes-simplex-Infektionen beträgt ca. 1:7500 (45).

Während im späteren Lebensalter Herpes-simplex-Infektionen häufig asymptomatisch verlaufen, scheint das Verhältnis von asymptomatischen zu klinisch apparenten Fällen bei konnataler Infektion 1:99 zu sein (53):66 % der neonatalen Herpes-simplex-Infektionen enden mit dem Tod des Neugeborenen, wenigstens die Hälfte der Überlebenden haben neurologische Schädigungen oder Augen-defekte bzw. beide Defektformen.

75 % dieser Infektionen werden durch das Herpes-simplex-Virus Typ II, 25 % durch Typ I verursacht (10). Bei einer floriden Herpes-genitalis-Infektion der Mutter während der Schwangerschaft wird das Infektionsrisiko des Neugeborenen auf 40 % geschätzt (42).

Infektionsmodus dieser konnatalen Virusinfektion ist die aufsteigende Form von Vagina bzw. Zervix über das Amnion ante partum oder aber auch sub partu (42).

Die Erkrankung des Neugeborenen ist entweder bei Geburt bereits apparent oder sie tritt innerhalb der ersten Lebenswoche auf (45). Bei 50 % der klinisch erkrankten Neugeborenen zeigen sich Haut- oder Schleimhauteffloreszenzen, die bei Geburt häufig einer Epidermolysis bullosa gleichen (52). Erst in einem Zeitraum von vier Tagen bis zu vier Monaten treten typische Herpes-simplex-Effloreszenzen in rezidivierenden Schüben auf (36). Die weitere klinische Symptomatik ist zwar typisch für eine pränatale Virusinfektion, aber jedoch nicht spezifisch für eine Herpes-simplex-Infektion anzusehen: Häufig treten Frühgeburten, Gedeihstörungen, RDS, hämatologische Symptome wie Hyperbilirubinämie, neurologische Störungen wie Enzephalitis und Malakoplakie des Gehirns, multiple Mißbildungen und Chorioretinitis sowie Herpes corneae auf (45; 9; 36).

Im Gegensatz zum Neugeborenen verläuft bei der Mutter die Herpes-simplex-Erkrankung während der Schwangerschaft meist asymptomatisch: In einer Studie von Whitley und Mitarbeiter waren 70 % der Mütter von herpes-simplex-infizierten Säuglingen zum Zeitpunkt der Geburt klinisch unauffällig (79).

Das Risiko einer Infektion des Neugeborenen scheint am größten zu sein bei einer mütterlichen genitalen Herpes-simplex-Primärinfektion. Es besteht jedoch ebenfalls ein großes Risiko für das Ungeborene bei einer rezidivierenden Herpes-simplex-Erkrankung der Mutter (10).

Die serologische Diagnose bei konnatal herpes-simplex-infizierten Säuglingen erfolgt durch Nachweis von spezifischen Antikörpern der Klasse IgG und IgM gegen das Herpes-simplex-Virus im Nabelschnurblut.

Im Zusammenhang mit serologischen Herpes-simplex-Diagnosen bei Erkrankung der Mutter ist jedoch die Feststellung von Nahmias bemerkenswert, daß eine Erhöhung von spezifischen IgM-Antikörpern gegen Herpes-simplex-Viren nicht nur bei einer Primärinfektion, sondern auch bei rezidivierenden Herpeserkrankungen auftritt (51).

1.1.3 Konnatale Zytomegalie-Infektion

Die häufigste intrauterine Virusinfektion ist die Zytomegalie. 3 von 1000 Neugeborenen haben sie durch einen vorgeburtlichen Virusbefall erworben. Dies sind die Ergebnisse einer englischen Studie, also eines Industrielandes. Weltweit schwanken die Angaben über eine pränatale Zytomegalie zwischen 0,2 % und 2,3 % aller Geburten (57). Im Gegensatz zu einer konnatalen Herpes-simplex-Infektion zeigen jedoch nur 7 % dieser konnatal infizierten Kinder eine schwere klinische Symptomatik (57); dies bedeutet, daß mehr als 90 % der intrauterinen Zytomegalieinfektionen bei Neugeborenen subklinisch verlaufen (55). In 33 % waren weniger schwere oder nur vorübergehende klinische Symptome aufgetreten und in 60 % waren die Säuglinge bei Geburt unauffällig.

In schweren Fällen treten folgende, zwar für eine konnatale Virusinfektion typischen, jedoch bei den angeborenen Herpes-simplex-Infektionen für die Virusart unspezifischen Symptome auf: Häufig werden diese Kinder zu früh oder termingerecht, aber untergewichtig geboren. Bei Geburt zeigen sich als Folgen der intrauterinen Erkrankung Hepatosplenomegalie, hämatologische Symptome wie Thrombozytopenie, relative Lymphozytose, Neutropenie, Hyperbilirubinämie, hämolytische Anämie, pulmonale Störungen wie interstitielle Pneumonie, pertussiusähnliches Syndrom, neurologische Schäden wie infantile Spasmen,

Mikrozephalie und intrazerebrale Verkalkungen als Folge der intrauterinen Enzephalitis, chronische Gastroenteritis, Gedeihstörungen (45; 81; 78; 80). Ebenso treten konnatale Defekte des kardiovaskulären Systems und des Gastrointestinaltraktes wie Gallengangsatresien auf (45).

Häufig treten bei neonatal zwar unauffälligen, aber intrauterinen Zytomegalievirusinfizierten Kindern Spätschäden in Form von Schwerhörigkeit und Sprachstörungen wie verbaler Dyspraxie auf (16; 80). Auch geistige Retardierung mit nachfolgendem Schulversagen gehört häufig zu den Spätschäden (32).

Die mütterliche Zytomegalieinfektion jedoch, und zwar sowohl die Primärinfektion als auch die Reinfektion und Reaktivierung latenter Infektionen, verläuft meist symptomlos und wird in der Regel nur durch serologische Überwachung entdeckt (16).

Der Infektionsmodus der Zytomegalie des Ungeborenen ist entweder transplazentar aufgrund einer mütterlichen Virämie oder ascendierend, ausgehend vom chronisch infizierten Endometrium des Uterus oder vom Cervix/Vaginal-Kanal. In sehr seltenen Fällen wird das Virus durch infektiöses Spenderblut bei einer intrauterinen Bluttransfusion übertragen (54, 46).

Sowohl in einer englischen als auch in einer schwedischen Studie wurde nachgewiesen, daß 1 % aller Schwangeren, die gegen das Zytomegalievirus vor der Schwangerschaft keine Antikörper besaßen, während der Gravidität eine Primärinfektion durchmachen; diese bewirken wiederum in 50 % eine fetale intrauterine Infektion (27; 29). Das Infektionsrisiko des Ungeborenen steigt noch,

wenn die primäre Infektion der Mutter in der Frühschwangerschaft stattfindet. 20 % dieser durch das Virus befallenen Neugeborenen zeigen keine Symptome (71).

Zwar ist bei einer mütterlichen Primärinfektion das Risiko einer klinisch apparenten Zytomegalieerkrankung des Kindes größer als bei einer mütterlichen Reinfektion oder Reaktivierung von latenten Infektionen, die nicht voneinander unterschieden werden können (37; 67). Die Gefahr einer fetalen Miterkrankung bei einer Infektionsreaktivierung oder Reinfektion der Mutter, die in 0,7% bis 2,9% aller Schwangerschaften stattfindet, kann dennoch nicht geleugnet werden (1; 20; 71). Es zeigte sich sogar, daß in sozioökonomisch niedrigen Bevölkerungsschichten eine reaktivierte latente mütterliche Zytomegalie die häufigere Ursache einer Miterkrankung des Kindes ist als eine Primärinfektion der Mutter (67; 68). Meist treten diese -Reaktivierungen bei jungen Erstgebärenden unter 25 Jahren auf. Montgomery und Mitarbeiter vermuten, daß als Ursache dafür lokale, hormonal induzierte Veränderungen im Zervikalkanal in Frage kommen, gegenüber denen ältere mehrgebärende Frauen resistent sind (49).

Diese Befunde lassen die Vermutung aufkommen, daß die humorale Immunität der Mutter bei der Reaktivierung einer latenten Zytomegalie dem Feten keinen Schutz gegen einen intrauterinen Virusbefall gewährleistet (68). Offensichtlich ist eine intakte zellvermittelte Immunität der Mutter nötig, um das Ungeborene im Mutterleib zu schützen. Rola-Pleszczyński und Mitarbeiter vermuten, daß eine ungenügende zellvermittelte mütterliche Immunität die Viruspersistenz und damit die vorgeburtliche Zytomegalieinfektion ermöglicht (60).

Die serologische Diagnostik einer konnatalen Zytomegalie kann durch Nachweis von spezifischen IgM-Antikörpern im Nabelschnurblut oder/und Nachweis der Persistenz der Titerhöhe von spezifischen Antikörpern der Klasse IgG über mindestens 4 bis 24 Lebensmonate erfolgen; und zwar unabhängig davon, ob das Kind klinisch apparent erkrankt oder unauffällig ist. Außerdem spielt für die Nachweiszuverlässigkeit keine Rolle, ob bei der Mutter eine Primär- oder Reinfektion bzw. eine Reaktivierung vorlag. Allerdings ist ein ansteigender spezifischer IgM-Titer häufiger im Nabelschnurblut von Kindern zu finden, deren Mütter eine Primärinfektion in der Gravidität durchgemacht haben (30). Außerdem ist zu erwähnen, daß durch einen spezifischen IgM-Nachweis gegen das Zytomegalievirus im Nabelschnurblut nicht alle konnatal infizierten Neugeborenen erfaßt werden können, sondern lediglich 89 % (30; 48).

1.1.4 Konnatale Epstein-Barr-Virus-Infektion

Neben dem Herpes-simplex- und Zytomegalievirus gehört auch das Epstein-Barr-Virus in die Gruppe der Herpesviren. Jedoch liegen bisher keine gesicherten Ergebnisse über seine teratogene Wirkung auf den Feten vor. Auch die Häufigkeit einer Epstein-Barr-Virus-Infektion der Mutter während der Schwangerschaft und der prozentuale Anteil einer möglicherweise stattfindenden fetalen Miterkrankung in utero sind derzeit noch nicht bekannt. Die Beobachtungen einzelner Fallstudien sind sehr widersprüchlich: Visintine und Mitarbeiter berichten von der Geburt eines klinisch auffälligen Kindes, dessen Mutter im dritten Schwangerschaftstrimester an einer serologisch nachgewiesenen infektiösen Mononukleose

erkrankte. Das Neugeborene, ein small-for-date-baby, entwickelte im Alter von drei Wochen generalisierte Krampfanfälle, nach vier Lebensmonaten konnten psychomotorische Retardierung und Rindenblindheit festgestellt werden. Die konnatale Epstein-Barr-Infektion des Kindes konnte jedoch serologisch nicht nachgewiesen werden (77).

Dagegen trat bei einem anderen Kind, das vorgeburtlich eine serologisch bewiesene Infektion mit Epstein-Barr-Viren durchmachte, keinerlei klinische Symptomatik innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von sieben Jahren auf (64).

Jongas und Mitarbeiter dagegen vermuten aufgrund einiger Fallbeobachtungen, daß eine konnatale Zytomegalieinfektion in der Frühschwangerschaft stattgefunden haben muß, um den späteren transplazentaren Epstein-Barr-Virusübertritt und damit die pränatale Infektion des Feten mit diesem Virus zu ermöglichen (40).

Während nun über die vorgeburtliche Epstein-Barr-Virus-Erkrankung des Kindes und deren Symptomatik nur ungenaue Ergebnisse vorliegen, sind über die mütterliche Erkrankung in der Schwangerschaft gesicherte Angaben vorhanden: Die Primärinfektion der Mutter verläuft meist asymptomatisch oder subklinisch (43). Die serologische Diagnose erfolgt durch IgM-Antikörpernachweis gegen das Virus-kapsidantigen (VCA) (45); Antikörper der Klasse IgG erreichen bei akuter Infektion ihre Maximalwerte so schnell, daß sie zum Nachweis eines signifikanten Titeranstieges, wie er für eine akute Erkrankung typisch wäre, nicht geeignet sind (43). Ebenso kann auch die Antikörperbestimmung gegen das early antigen (EA) zur Diagnosesstellung herangezogen werden (45).

Neben der mütterlichen Primärinfektion kommt - wie auch bei anderen Viren aus der Herpesgruppe - in der Schwangerschaft häufig eine Reaktivierung latent persistierender Epstein-Barr-Virus-Infektionen vor. Fleisher und Bolognese vermuten, daß diese Reaktivierung wohl durch die notwendige mütterliche Immunsuppression in der Gravidität ermöglicht wird (24). Serologisch können diese Reaktivierungen durch den Nachweis von Antikörpern gegen das early antigen diagnostiziert werden (34).

Auch Untersuchungen über eine mögliche fetale Schädigung durch eine mütterliche Infektionsreaktivierung brachten unterschiedliche Ergebnisse: Während Fleisher und Bolognese bei diesen Müttern keine erhöhten Geburtenzahlen klinisch auffälliger Kinder feststellen konnten, glauben Icart und Didier aufgrund der Ergebnisse ihrer Studie, daß eine aktive persistierende Epstein-Barr-Virus-Infektion der Mutter ein Risiko für den Feten darstellt. Sie konnten ein gehäuftes Auftreten von Frühgeborenen, untergewichtigen Termingeborenen, Mißbildungen, Exanthemen und hämatologischen Veränderungen bei den Neugeborenen dieser Mütter feststellen (38; 24).

1.1.5 Konnatale Hepatitis-B

Eine Gefährdung für das Ungeborene stellt auch eine akute mütterliche Hepatitis B während der Schwangerschaft oder das chronische HBsAg-Trägertum der Mutter dar.

Eine akute Hepatitis B innerhalb der ersten sechs Schwangerschaftsmonate führt in 10 % der Fälle zu einer embryofetalen Miterkrankung, das heißt zu einer akuten HBsAgpositiven Hepatitis des Neugeborenen. Aborte, Totgeburten und Frühgeburten sind bei diesen Müttern erhöht.

Wenn auch bei der Hepatitis B eine Embryopathie nicht sicher auszuschließen ist, so erscheint das Risiko doch so gering, daß es toleriert werden kann. Wesentlich höher liegt die fetale Infektionsgefährdung bei einer akuten mütterlichen Hepatitis B im letzten Trimenon der Schwangerschaft und peripartal; sie wird auf 75 % geschätzt (42).

Ein besonderes Problem hinsichtlich der Entstehung einer Neugeborenen-Hepatitis B stellen die Schwangeren mit asymptomatischem chronischem HBsAg-Trägertum dar, die immerhin 1,2 % aller werdenden Mütter ausmachen (61). Über die Häufigkeit von HBsAg-positiven Befunden im kindlichen Nabelschnurblut bei chronisch HBsAg-positiven Müttern schwanken die Angaben zwischen 6 % und 46 % (15; 12). Eine Studie berichtet, daß 67 % der Kinder asymptomatischer HBsAg-Trägerinnen zwar im Nabelschnurblut negativ waren, zwischen dem 14. und 84. Lebenstag jedoch HBsAg-positiv wurden (15).

In weiteren Untersuchungen wurden die chronisch HBsAg-positiven Mütter in einer differenzierten serologischen Hepatitis-B-Diagnostik überprüft: Bei HBsAg- und HBeAg-positiven Müttern waren die Neugeborenen in 21 % bis 93 % konnatal infiziert, bei HBsAg- und anti HBeAg-positiven Müttern in nur 5 % bis 29 % (61, 65). Rosendahl und Mitarbeiter folgern daraus, daß HBsAg-positive Schwangere mit Antikörpern gegen HBeAg nur HBsAg, jedoch nicht das gesamte infektiöse Dane-Partikel transplazentar übertragen. Außerdem spielen ethnische Faktoren eine wichtige Rolle, ob das Neugeborene einer HBeAg-positiven Mutter HBsAg-Träger wird oder nicht. Die Gefährdung der europäischen Rasse dürfte hier geringer sein als bei Neugeborenen anderer Rassen (61).

Bei der schweren Verlaufsform einer Neugeborenen-Hepatitis konnte man folgende klinische Symptomatik beobachten: Die Kinder leiden an Hepatomegalie, Aszites, Erbrechen, neurologischen Symptomen wie Krampfneigung und Schläfrigkeit, Blutungen aus Ösophagus und Magen (3).

Wie bereits erwähnt, können durch HBsAg-Nachweis im Nabelschnurblut nicht alle konnatal hepatitis-B-infizierten Neugeborenen erfaßt werden, da die HBs-Antigenämie häufig erst drei bis sechs Monate nach der Geburt auftritt.

Beweisend für eine vorgeburtliche Hepatitis B ist jedoch nach Berthold und Mitarbeitern der Nachweis von IgMAntikörpern gegen HBsAg (7).

1.2 BEDEUTUNG DER TRANSPLAZENTAR ÜBERTRAGENEN
ANTIKÖRPER DER KLASSE IgG GEGEN RÖTELN-,
HERPES-SIMPLEX- ZYTOMEGALIE- UND EPSTEIN-
BARR-VIREN

Der kindliche Organismus erlangt bereits während der Schwangerschaft Immunkompetenz, wie sich in der immunologischen Antwort auf einen intrauterinen Virusbefall zeigt. Bei Fehlen einer transplazentaren Antigenstimulation bleibt jedoch die Synthese von Antikörpern der Klasse IgG durch den Feten während der ganzen Gravidität niedrig. Die bei Geburt im kindlichen Nabelschnurblut nachweisbaren IgG-Spiegel sind daher fast ausschließlich transplazentar übertragene Antikörper, die von der Mutter aufgrund einer bereits vor der Konzeption durchgemachten Infektion gebildet wurden. Dabei handelt es sich nicht nur um einen einfachen diaplazentaren Antikörperaustausch, sondern Antoniadiis und Jordanski fanden für spezifische IgG-Antikörper gegen das Zytomegalievirus in 27 %, Joli und Mitarbeiter für rötelnspezifische IgG-Antikörper sogar in 30 % eine Anreicherung im kindlichen Organismus (5; 39). Diese mütterlichen Antikörper werden jedoch im Immunsystem des Kindes mit einer Halbwertszeit von etwa 20 Tagen abgebaut und sind nach einer Untersuchung von Peller 2 nach vier bis spätestens sechs Lebensmonaten eliminiert (58).

Da es sich bei den kindlichen Antikörpern der Klasse IgG, falls keine pränatale Infektion vorliegt, fast ausschließlich um mütterliche Antikörper handelt, kann man daher auf den Durchseuchungsgrad gegen einzelne Virusarten bei Schwangeren schließen:

Von den Neugeborenen sind etwa 88 % röteln-IgG-positiv (21). Da es sich bei der Rötelninfektion um eine Erkrankung in der Kindheit handelt, schwankt der Durchseuchungsgrad von Schwangeren aller Altersstufen nicht signifikant um diesen oben genannten Wert (17). Falls bei der Mutter eine ausreichende Rötelnimmunität mit einem Titer $\geq 1:16$ im Hämagglutinationshemmtest vorhanden ist, dürfte der Fetus während der Schwangerschaft im allgemeinen geschützt sein. Wie jedoch bereits erwähnt, zeigten einige Untersuchungen, daß auch hohe Titer im Hämagglutinationshemmtest das Ungeborene vor einer konnatalen Rötelninfektion infolge mütterlicher Reinfektion nicht vollständig zu schützen vermögen (18). Postpartal verleihen die mütterlichen Antikörper dem Neugeborenen den sogenannten Nestschutz.

Die allgemeine Durchseuchung mit dem Herpes-simplex-Virus in etwa 88 % erfolgt sehr früh (76). Daher läßt sich in den generationsfähigen Altersstufen kein Anstieg der Durchseuchung mehr feststellen (59). Ein hoher Anteil der Neugeborenen besitzt demnach transplazentar übertragene mütterliche Antikörper der Klasse IgG gegen dieses Virus. Obwohl im Gegensatz zum Zytomegalievirus gegen Herpes-simplex-Viren hohe Antikörperspiegel in der Mutter aufgebaut werden, verhindern sie weder den transplazentaren Virusübertritt in den Feten bei einer mütterlichen Reinfektion oder Reaktivierung einer latenten Herpes-Simplex-Infektion, noch bewirken sie bei erfolgter konnataler Erkrankung des Keimes einen günstigeren Krankheitsverlauf (79).

Im Unterschied zum Herpes-simplex-Virus tritt, wie Peller und Goetz in einer Studie 1978 feststellten, hinsichtlich der Durchseuchung mit dem Zytomegalievirus

zwischen dem 10. und 40. Lebensjahr, also in den generationsfähigen Altersstufen ein starker Anstieg an seropositiven Personen auf. Der Anteil seropositiver Neugeborener beträgt demnach 60 %. Dies stimmt überein mit dem Durchseuchungsgrad von Schwangeren im letzten Drittel der Gravidität (58). Der Durchseuchungsgrad der werdenden Mütter ist jedoch nicht nur vom jeweiligen Lebensalter, sondern auch von sozioökonomischen und kulturellen Gegebenheiten einer Population abhängig (16). In den westlichen Industrieländern ist einerseits die Durchseuchungsrate der Bevölkerung und somit auch der Schwangeren niedriger als in Entwicklungsländern (46; 31; 44); andererseits finden auch die Zytomegalieprimärinfektionen erst in späteren Lebensjahren, also im fortpflanzungsfähigen Alter statt (70; 4). Dies bedeutet jedoch nicht, daß die Ungeborenen in Entwicklungsländern einen besseren Schutz gegen eine konnatale Zytomegalieinfektion dadurch besitzen; denn es zeigte sich - wie bereits erwähnt -, daß die humorale Immunität der Mutter beim Feten keinen Schutz gegen einen Zytomegalievirusbefall in utero gewährleistet (68).

Die Durchseuchung bei Schwangeren ist, verglichen mit den vorhergenannten Virusarten, beim Epstein-Barr-Virus mit etwa 99 % in allen fortpflanzungsfähigen Altersstufen am höchsten (23). Demnach erfolgt die Primärinfektion schon sehr früh und die Durchseuchung überschreitet 95 % in Entwicklungsländern bereits in der frühen Kindheit, in Wohlstandsgesellschaften im frühen Erwachsenenalter (25; 35). Ob jedoch die diaplazentar übertragenen mütterlichen Antikörper den Feten vor einer intrauterinen Epstein-Barr-Virus-Infektion schützen können oder nicht, ist bislang ungeklärt.

1.3. ZIELVORSTELLUNG DER UNTERSUCHUNG

An einem Kollektiv von Neugeborenen und deren Müttern soll in der vorliegenden Arbeit die Häufigkeit fünf verschiedener konnataler Virusinfektionen bei Früh- und Reifgeborenen untersucht werden. Außerdem versuchten wir, die Frequenz mütterlicher Reinfektionen mit ihren Auswirkungen auf den Feten festzustellen. Weiterhin werden spezifischere IgG-Antikörperspiegel gegen vier verschiedene teratogene Virusarten bei Früh-, Mangel- und unauffälligen Reifgeborenen bzw. Mutter und Kind verglichen.

Die Untersuchung schien gerechtfertigt, da sich nun neue spezifische und sensitivere Methoden des Neugeborenencreening anbieten: Statt Komplementbindungsreaktion oder Dichtegradientenzentrifugation mit anschließendem Hämagglutinationshemmtest können nun ELISA- und Immunfluoreszenzverfahren angewendet werden, die sowohl spezifischer und sensitiver als auch weniger langwierig sind. Neben Spezifität ist für Antikörpersuchtests bei konnatalen Virusinfektionen vor allem auch Sensitivität nötig, da hier verzögerte oder verringerte Antikörperbildung häufig ist.

Ein weiterer Grund für die vorliegende Arbeit war, an einem Kollektiv von Personen in einer Zusammenschau Antikörperuntersuchungen gegen mehrere teratogene Virusarten gleichzeitig durchzuführen. Bisher waren meist nur ein bis zwei Arten fruchtschädigender Viren zugleich in Untersuchungen einbezogen worden.

2. PROBANDEN, MATERIAL UND METHODIK

2.1 PROBANDEN UND MATERIAL

2.1.1 Probanden

Insgesamt kamen 302 Neugeborene und 69 Mütter zur Untersuchung. Davon stammten 297 Kinder aus der Neugeborenen- und Neugeborenen-Intensivstation der Neonatologie des Klinikums Großhadern, 5 Neugeborene aus der Neugeborenen-Intensivstation der Hauner'schen Kinderklinik der Universität München. Die 69 Mütter kamen zur Entbindung in die Frauenklinik Großhadern der LMU München. Die in die Studie einbezogenen Kinder wurden innerhalb November 1982 bis einschließlich Februar 1983 im Raum München geboren.

Bei dem Gesamtkollektiv von 302 Neugeborenen wurden Suchtests auf Antikörper gegen Röteln-, Herpes-Simplex und Zytomegalieviren durchgeführt (Tab. 1). 119 Neugeborene aus dem Kollektiv wurden außerdem auf Epstein-BarrVirus-Antikörper untersucht (Tab. 2), bei ebenfalls 119 Säuglingen führten wir zusätzlich einen HBsAg-Direktnachweis durch (Tab. 3).

Bei 69 Mutter-Kind-Serumpaaren wurden die Antikörperspiegel gegen das Herpes-simplex-Virus verglichen (Tab. 4);

bei 66 Serumpaaren wurden die Rötelnantikörperspiegel (Tab. 5) und von 50 Serumpaaren die Antikörperspiegel gegen das Zytomegalievirus vergleichsweise bei Mutter und Kind bestimmt (Tab. 6).

Diagnose	Anzahl männlicher Neugeborener	Anzahl weiblicher Neugeborener	Gesamtzahl der männlichen und weiblichen Neugeborenen
unauffällige reife Neugeborene	145	105	250
Mangelgeborene	8	14	22
Frühgeborene	14	16	30
Gesamtkollektiv	167	135	302

Tab. 1: Verteilung von Diagnose und Geschlecht bei 302 Neugeborenen, deren Nabelschnurseren in Antikörpersuchtesten gegen Rötelnviren, Zytomegalieviren und Herpes-simplex-Viren ausgewertet wurden.

Diagnose	Anzahl männlicher Neugeborener	Anzahl weiblicher Neugeborener	Gesamtzahl der männlichen und weiblichen Neugeborenen
unauffällige reife Neugeborene	51	38	89
Mangelgeborene	3	7	10
Frühgeborene	9	11	20
Gesamtkollektiv	63	56	119

Tab. 2: Verteilung von Diagnose und Geschlecht bei 119 Neugeborenen, deren Nabelschnurseren in Antikörpersuchtesten gegen Epstein-Barr-Viren ausgewertet wurden.

Diagnose	Anzahl männ- licher Neu- geborener	Anzahl weib- licher Neu- geborener	Gesamtzahl der männlichen und weiblichen Neuge- borenen
unauffällige reife Neuge- borene	56	41	97
Mangelgebore- ne	4	7	11
Frühgeborene	6	5	11
Gesamtkollektiv	66	53	119

Tab. 3: Verteilung von Diagnose und Geschlecht bei 119 Neugeborenen deren Nabelschnurseren in einem HBsAg-Direktnachweis-Test untersucht wurden.

Diagnose	Anzahl der Neugeborenen	Anzahl der dazugehörigen Mütter
unauffällige reife Neuge- borene	57	57
Mangelgebore- ne	4	4
Frühgeborene	8	8
Gesamtkollektiv	69	69

Tab. 4: Verteilung der klinischen Diagnose bei 69 Neugeborenen, bei deren Müttern eine Serumprobe vom 2. postpartalen Tag auf Herpes-simplex-Virus-Antikörper untersucht wurde.

Diagnose	Anzahl der Neugeborenen	Anzahl der dazugehörigen Mütter
unauffällige reife Neuge- borene	58	58
Mangelgeborene	2	2
Frühgeborene	6	6
Gesamtkollektiv	66	66

Tab. 5: Verteilung der klinischen Diagnose bei 66 Neugeborenen, bei deren Müttern eine Serumprobe vom 2. postpartalen Tag auf Rötelnantikörper untersucht wurde.

Diagnose	Anzahl der Neugeborenen	Anzahl der dazugehörigen Mütter
unauffällige reife Neu- geborene	43	43
Mangelgeborene	4	4
Frühgeborene	3	3
Gesamtkollektiv	50	50

Tab. 6: Verteilung der klinischen Diagnose bei 50 Neugeborenen, bei deren Müttern eine Serumprobe vom 2. postpartalen Tag auf Antikörper gegen das Zytomegalievirus untersucht wurde.

2.1.2 Seren

Als Untersuchungsmaterial von den Neugeborenen verwendeten wir ca. 2 ml Nabelschnurblut, das unmittelbar nach der Geburt durch eine Nabelarterienpunktion genommen wurde. Bei der in einigen Fällen nötigen Nachuntersuchung wurde venöses Blut des Kindes abgenommen.

Bei den mütterlichen Blutproben handelte es sich sowohl am 2. postpartalen Tag als auch bei den Nachuntersuchungen um ca. 2 ml Venenblut.

Das Blut wurde zentrifugiert und anschließend die dadurch gewonnen Seren bis zur Testung bei -20° C tiefgefroren.

2.2 DIAGNOSTISCHE VERFAHREN

2.2.1 ELISA-Methode

Der Nachweis von Antikörpern der Klasse IgG und IgM gegen das Herpes-simplex- und Zytomegalievirus, ebenso der IgM-Nachweis gegen das Rötelnvirus wurde mit der indirekten ELISA-Methode erbracht. Auch der HBsAg-Direktnachweis beruhte auf der ELISA-Sandwich-Technik.

Für die Untersuchung auf Herpes-simplex- und Zytomegalievirus-Antikörper verwendeten wir den Enzygnost-Test der Behringwerke AG, Marburg, die Virusantigene stammten vom Institut Virion AG, Diagnostische Laboratorien, Zürich.

Der Röteln-IgM-Nachweistest wurde als Rubazyme M von der Firma Abbott, Diagnostics Division, Wiesbaden hergestellt.

Den HBsAg-Direktnachweis führten wir mit dem Hepanostika HBsAg Microelisa system von Organon Teknika, München durch.

Zunächst soll die indirekte ELISA-Methode zum Antikörper-Nachweis gegen Herpes-simplex- und Zytomegalieviren dargestellt werden:

Vor Testbeginn werden alle Reagenzien auf Raumtemperatur zwischen 22° C und 24° C gebracht. Das Virusantigen wird in einer Verdünnung 1:100 in 12 bis 20 h adsorptiv an der festen Phase, einer Mikrotiterplatte, immobilisiert.

Nach Auswaschen der nicht adsorbierten Virusantigene mit einer Phosphatpufferwaschlösung pH 7,2 werden sowohl die Seren als auch positive und negative

Kontrollen in einer mit Phosphatpuffer pH 7 hergestellten Verdünnung 1:50 auf der Mikrotiterplatte bei 37° C 2 h inkubiert. Positive und negative Kontrollen stammen aus vorgetesteten Serumpools. Falls nun in einem Serum spezifische, gegen den entsprechenden infektiösen Krankheitserreger gerichtete Antikörper vorhanden sind, bilden sie mit dem Antigen an der festen Phase Antigen-Antikörper-Komplexe.

Die nicht gebundenen Antikörper werden ausgewaschen und nun können die durch das Antigen auf der Mikrotiterplatte fixierten, humanen Antikörper mit enzymmarkierten Antiummunglobulin-Antikörperkomplexen (Konjugat) nachgewiesen werden. Je nachdem, ob Antikörper der Klasse IgG oder IgM bestimmt werden sollen, muß ein mit alkalischer Phosphatase markiertes, -kettenspezifisches Konjugat (Anti-Human-IgG/AP-Konjugat) 1h oder ein ebenso markiertes, μ -kettenspezifisches Konjugat (Anti-HumanIgM/AP-Konjugat) 3h bei 37° C auf Mikrotiterplatten inkubiert werden.

Nach Auswaschen des überschüssigen Konjugats wird nun das Enzymsubstrat (p-Nitrophenylphosphat) zugegeben:

Falls bei den bisherigen Reaktionsabläufen Antigen-Antikörper-Konjugat-Komplexe in den jeweiligen Vertiefungen der Mikrotiterplatte fixiert wurden, das bedeutet, falls spezifische Antikörper in der Serumprobe vorhanden waren, bewirkt nun die alkalische Phosphatase eine Farbänderung des Substrates.

Nach 30 Minuten wird die Reaktion mit 2N NaOH gestoppt und die Farbänderung mit dem ELISA-Photometer Organon-reader mit Filter 405 nm abgelesen.

Ein Serum gilt als positiv, wenn der Index ≥ 1 .

Der Index ist folgendermaßen definiert:

$$\text{Index s/p} = \frac{E_S - E_-}{E_+ - E_-}$$

E_S : Extinktion des zu bewertenden Serum

E_- : Extinktion der negativen Kontrolle

E_+ : Extinktion der positiven Kontrolle

Ein Serum mit dem $\text{Index} < 1$ enthält keine spezifischen Antikörper.

Beim Zytomegalievirus-IgM-Nachweistest können Rheumafaktoren zu falschpositiven Ergebnissen führen. Deshalb klärten wir alle IgM-positiven Seren mit Rapi Tex^R-RF, einem Latex-RF-Reagenz des Behring-Institutes zum Nachweis von Rheumafaktoren, ab. Kreuzreaktionen im ELISA-Zytomegalievirus-IgG-Nachweisverfahren mit anderen Viren der Herpesgruppe sind nicht bekannt. (2).

Der Rubazyme-M-Test von Abbott für den Nachweis rötelnspezifischer IgM-Antikörper beruht auf derselben oben beschriebenen indirekten ELISA-Methode. Hier werden jedoch drei Kontrollen mitgeführt: Eine negative Kontrolle, eine schwachpositive als Dreifachansatz und eine hochpositive Kontrolle. Die Serumproben werden als Doppelansätze ausgewertet. Nach einer Vorbehandlung der Kontrollen und Seren mit Verdünnungs- und Inkubationspuffer (Tris-Puffer) wird zu jeder Kontrolle bzw. Serumprobe eine mit Rötelnantigen beschichtete Kugel gegeben, an der der oben dargestellte Reaktionsablauf nun stattfindet.

Als Konjugat wird von der Ziege Anti-Human-IgM/Meerrettich-Peroxidas-Konjugat verwendet. Das dazugehörige Enzymsubstrat ist OPD (o-Phenylendiamin-2HCl). Gestoppt wird die nun stattfindende Farbänderung mit 1 N HCl und mit dem Spektralphotometer von Abbott bei 492 nm abgelesen. Der Index der Serumproben wird folgendermaßen berechnet:

$$\text{Index s/p} = \frac{Sx}{LPCx}$$

Sx: Mittelwert der Extinktionen der doppelt bestimmten Testprobe

LPCx: Mittelwert der Extinktionen der dreifach bestimmten niedrigpositiven Kontrolle

Eine Serumprobe wird als fraglich positiv eingestuft, wenn der Index zwischen 0,910 und 1,090 liegt. Als positiv bewertet wird eine Testprobe mit einem Index $\geq 1,090$.

Aufgrund von Rheumafaktoren wurden bisher keine falschpositiven Ergebnisse beobachtet. Da Morgan-Capner und Mitarbeiter falschpositive Testergebnisse bei Patienten mit infektiöser Mononukleose fanden, wurden die RötelnIgM positiven Seren in unserer Studie auf Antikörper gegen das Epstein-Barr-Virus überprüft (50).

Im Unterschied zu den beiden vorher genannten ELISA-Varianten handelt es sich beim Hepanostika HBsAg Microelisasystem um einen Direktnachweis des Antigens. Unmarkierte Antikörpermoleküle sind an den festen Träger, einer Mikrotiterplatte, adsorbiert.

Eine positive und eine negative Kontrolle und die Testproben werden unverdünnt auf die Mikrotiterplatte gegeben. Ist nun HBsAg im Serum vorhanden, so bindet dieses an den fixierten Antikörper. Das überschüssige

Serum wird mit 1:10 verdünntem Tris-puffer ausgewaschen.

In einer Art Sandwich-Technik wird nun mit Meerrettich-Peroxidase markiertes anti-HBs vom Schaf als Konjugat hinzugegeben. Falls im Serum HBsAg vorhanden war, bindet nun der enzymmarkierte Antikörper daran.

Nachdem ungebundenes Konjugat wieder ausgewaschen worden ist, wird nun als Enzymsubstrat OPD (o-Phenylendiamin-Hydrochlorid) zugegeben. Die im positiven Fall auftretende Farbänderung wird photometrisch mit dem Organion-Technika-Microelisa-Reader gemessen.

Eine Testprobe ist positiv, wenn

$$\text{Extinktion}_{\text{probe}} \geq \text{cut-off}$$

und negativ, wenn

$$\text{Extinktion}_{\text{probe}} < \text{cut-off.}$$

cut-off ist die Grenzwertberechnung:

$0,5 (\text{Extinktion}_{\text{negative Kontrolle}} + \text{Extinktion}_{\text{positive Kontrolle}})$
Rheumafaktoren können ein falschpositives Ergebnis bewirken.

2.2.2 Indirekter Immunfluoreszenztest

Für den Nachweis von IgG- und IgM-Antikörpern gegen das Viruskapsidantigen (VCA) des Epstein-Barr-Virus verwendeten wir die indirekte Immunfluoreszenz.

In einem ersten Schritt werden HRIK-Zellen auf Objektträger ausgestrichen und mit Aceton fixiert. Anschließend werden die zu testenden Seren in einer Verdünnungsreihe 1:10, 1:20 usw. mit Phosphatpuffer pH 7,2 austitriert und auf die Testfelder des Objektträgers aufgebracht. Im Fall eines

Nachweistestes von spezifischen IgG-Antikörpern dauert die Inkubation 30 Minuten bei 37°C. Beim Epstein-Barr-Virus-IgM-Nachweistest muß eine Serum-IgM-Fraktion auf die Testfelder aufgebracht werden; die Inkubationszeit beträgt 3 h bei Zimmertemperatur. Je eine positive und eine negative ausgetestete Kontrolle werden im Test mitgeführt. Falls nun spezifische Antikörper gegen das Epstein-Barr-Virus in der Serumprobe vorhanden sind, so binden diese an die Virusantigene in den HRIK-Zellen.

Nach 20 minütigem Waschen der Testfelder des Objektträgers mit Phosphatpuffer werden -ketten- bzw. μ -ketten-spezifische, Fluorochrommarkierte Anti-Human-IgG- bzw. IgM-Antikörper (fluorescein-conjugated rabbit immunoglobulins to human Fa von der Firma Boehringer Ingelheim) auf die Testfelder geschichtet. Diese binden an vorhandene Epstein-Barr-Virus-IgG- oder IgM-Antikörper. Die Konjugatverdünnung beim IgG-Nachweis ist 1:40, beim IgM-Nachweis 1:5.

Anschließend werden die Objektträger für 30 Minuten beim Antikörpernachweis der Klasse IgG, für 90 Minuten beim IgM-Antikörpernachweis inkubiert.

Nachdem ungebundenes Konjugat ausgewaschen worden ist, können nun die Objektträger in Glycerin-Phosphat-Puffer eingebettet werden. Die Erfassung der virusspezifischen Antikörper erfolgt nun mit dem Fluoreszenzmikroskop. Somit kann der Antikörpertiter des zu testenden Serums bestimmt werden.

Allerdings konnten Schmitz und Scherer beim Nachweis Epstein-Barr-Virus-spezifischer IgM-Antikörper in der indirekten Immunfluoreszenz eine Kreuzreaktion mit spezifischen IgM-Antikörpern gegen das Zytomegalievirus beobachten (62). Es empfiehlt sich daher eine zusätzliche Testung der Seren hinsichtlich Zytomegalievirus-spezifischer IgM-Antikörper bei einem positiven Ergebnis im oben beschriebenen Testverfahren.

2.2.3 Hämagglutinationshemmtest

Eine bereits länger bekannte Methode verwendeten wir für den Nachweis rötelnspezifischer IgG-Antikörper: den Hämagglutinationshemmtest Rubenostikon von Organon Teknika, München.

Alle Reagenzien müssen auf Zimmertemperaturen zwischen 15°C und 25°C gebracht werden. Durch eine Vorbehandlung sowohl der Testseren als auch des negativen und positiven humanen Kontrollserums (mit einem Titer 1:32) mit Kaolin und Absorptionserythrozyten vom Schaf werden unspezifische Antikörper entfernt.

Anschließend wird eine Serumverdünnungsreihe 1:8, 1:16, usw. mit Pufferlösung angelegt. Nun wird eine Hämagglutininlösung aus gefriergetrocknetem Rubella-Hämagglutinin zugegeben und 15 Minuten bei Zimmertemperatur inkubiert.

Daraufhin wird die Indikatorerythrozyten-Suspension aus lyophilisierten Schaferythrozyten zugefügt und für 3 h inkubiert.

Falls im Serum rötelnspezifische Antikörper der Klasse IgG vorhanden waren, so können sie durch Bindung des Rubella-Hämagglutinin die Agglutination der Indikatorerythrozyten hemmen. Der reziproke Wert der stärksten Serumverdünnung, die gerade noch eine vollständige Agglutinationshemmung bewirkt, entspricht dem Antikörpertiter der Serumprobe; dieser Titer kann nach 3 h abgelesen werden.

2.3. UNTERSUCHUNGSABLAUF

Von den 302 serologisch untersuchten Kindern wurden die klinischen Befunde von der Neugeborenenuntersuchung bei Geburt bis einschließlich der Entlassungsuntersuchung (U₂ durchschnittlich am 5. Lebenstag) erhoben. Bei Neugeborenen mit einem Langzeitaufenthalt in der Intensivstation legten wir einen Verlaufsbogen der körperlichen Untersuchungsbefunde an.

Die Seren der Neugeborenen wurden zunächst auf das Vorhandensein von spezifischen Antikörpern der Klasse IgG untersucht. Im Falle eines positiven Befundes bei Herpes simplex- oder Zytomegalieantikörpern oder bei Rötelnantikörpertiter $\geq 1:64$ oder Antikörpertiter $\geq 1:80$ gegen Epstein-Barr-Viren wurde eine serologische Untersuchung hinsichtlich spezifischer Antikörper der Klasse IgM angeschlossen. Auch in der Gruppe virusspezifisch-IgG-negativer Seren wurden stichprobenhaft oder im Falle eines auffälligen klinischen Befundes virusspezifische IgM-Antikörpersuchtests durchgeführt.

Bei den 69 Müttern wurden lediglich klinische Auffälligkeiten am Geburtstermin vermerkt. Die serologische Untersuchung wurde nach denselben Gesichtspunkten durchgeführt wie bei den Neugeborenen.

Falls beim Kind oder der Mutter ein positives Ergebnis in einem virusspezifischen IgM-Antikörpersuchtest vorhanden war, wurde bei Mutter und Kind eine klinische und serologische Nachuntersuchung im 3. bis 5. postpartalen Monat veranlaßt.

Das Serum dieser Mutter wurde zusätzlich auf Rheumafaktoren geprüft.

3. ERGEBNISSE

3.1 RÖTELVIRUS

3.1.1 Antikörperstatus der Mütter und Leihimmunität der Neugeborenen durch passiv übertragene Antikörper

Bei 302 Neugeborenen konnten wir aufgrund klinischer Untersuchung 62 Kinder mit Symptomen ermitteln, die verdächtig auf ein Rötelsyndrom waren (Tab. 7).

Durch eine Rötelnvirus-IgG-Antikörperstudie wurde gezeigt, daß der überwiegende Teil der untersuchten Neugeborenen, nämlich 95 %, seropositiv reagierte. Der geometrische Mittelwert aller positiven Röteln-IgGTiter lag in einer Höhe von 1:60 (Tab. 8). Die Mehrzahl der Neugeborenen mit 60% wies mittlere Titer von 1:32 bis 1:128 auf, nur 16 % extrem hohe Titer von 1:256 bis 1:1024. Immerhin 24 % hatten jedoch keine Rötelnantikörper oder sehr niedrige Titer von 1:8 bis 1:16 (Abb. 1).

66 Mutter-Kind-Serumpaare testeten wir hinsichtlich Röteln-IgG-Antikörper:

Mit Ausnahme von einem Serumpaare stimmten positive bzw. negative Testergebnisse überein. In einem Fall jedoch ließen sich bei der 40-jährigen Mutter Rötelnantikörper im Titer 1:8 nachweisen, das Neugeborene hingegen, eine 2500 g schwere Frühgeburt, in der 37. Schwangerschaftswoche, war seronegativ. Der geometrische Mittelwert der positiven Röteln-IgG-Titer lag bei den Kindern mit 1:63 höher als bei den Müttern, bei denen ein Titermittelwert von 1:49 ermittelt wurde (Tab. 9).

Bei 268 Neugeborenen gelang es uns, das Alter der Mütter zu ermitteln, das zwischen 18 und 44 Lebensjahren lag. Wir setzten nun das mütterliche Alter mit der RötelnIgG-seropositivität der Neugeborenen in Beziehung: Es ließ sich kein signifikanter Anstieg der Seropositivität der Kinder in Abhängigkeit vom zunehmenden Alter der Mütter feststellen. Die prozentuale Häufigkeit seropositiver Neugeborener schwankte zwischen 92 % und 96 % bei einem mütterlichen Alter zwischen 18 und 40 Lebensjahren.

Bei Müttern zwischen 41 und 44 Jahren konnten wir nur 75 % seropositive Neugeborene finden (Tab. 10; Abb. 2).

Wir versuchten nun, die Rötelnserologie von 30 Frühgeborenen, 22 untergewichtigen Termingeborenen und 250 unauffälligen Reifgeborenen zu vergleichen: 80% der Frühgeborenen waren Röteln-IgG seropositiv und hatten einen geometrischen Titermittelwert von 1:40. Demgegenüber zeigten Mangelgeborene mit 95 % Seropositivität und einem Titermittelwert von 1:68 und ebenso unauffällige Reifgeborene mit 96 % seropositiven Befunden und 1:62 als Titermittelwert sowohl einen höheren Anteil positiver Neugeborene als auch höhere Röteltitermittelwerte (Tab. 11).

Bei den serogenativen Frühgeborenen fiel auf, daß sie häufig auch hinsichtlich anderer teratogener Virusarten Seronegativität aufwiesen (Tab. 12). Hierzu ließ sich bei den Mangelgeborenen aufgrund der geringen Fallzahl keine Aussage treffen (Tab. 13).

Außerdem konnten wir zeigen, daß bei Frühgeborenen häufiger niedrigere Röteln-IgG-Titer auftreten als bei Mangel- und unauffälligen Reifgeborenen; denn die Frühgeborenen wiesen einen Häufigkeitsgipfel bei einem Röteltiter von 1:16 auf, die Mangelgeborenen dagegen bei 1:32 und die unauffälligen Reifgeborenen bei 1:64 (Tab. 14; Abb. 3).

Zuletzt verglichen wir die Rötelnantikörperspiegel von Mutter und Kind bei Früh- und Reifgeborenen: Von den 66 Mutter-Kind-Serumpaaren wiesen insgesamt 61 Neugeborene einen positiven Röteln-IgG-Titer $\geq 1:8$ auf. Davon wiederum waren 55 Kinder reifgeboren und 6 Kinder Frühgeborene.

Bei den Reifgeborenen konnten wir in 45 % den gleichen mütterlichen Titer feststellen, in 44 % aber war der kindliche Titer um eine oder zwei Titerstufen höher, nur in 11 % dagegen niedriger als bei der Mutter (Tab. 15).

Im Gegensatz dazu waren bei 50 % der Frühgeborenen gleiche mütterliche Rötelnantikörpertiter zu finden, in 50 % ein niedrigerer Titer als bei der Mutter. Jedoch in keinem Fall konnten wir bei den Frühgeborenen einen höheren Titer im Vergleich zur Mutter feststellen (Tab. 16).

Klinische Symptome	Häufigkeit
Hepatomegalie	3
Splenomegalie	1
Hämatologische Symptome	23
davon:	
Hyperbilirubinämie	4
Ikterus präcox	5
Ikterus prolongatus	1
Thrombopenie	3
Neugeborenenanämie	10
Neurologische Symptome	17
davon:	
Krampfneigung	2
Hypertonie	4
Hypotonie	8
Hirnblutung	2
Hydrozephalus	1
RDS	3
Petechien	5
Aszites	1
Einzelmißbildungen (VSD, Polydaktylie, Bradyklino- daktylie, Lippen-Kiefer-Spalte, Analatresie, Hypospadie, Nieren- zysten, 1 Nabelschnuratresie)	9
Gesamtzahl der klinischen Symptome	62

Tab. 7: Häufigkeit der auf Röteln-Syndrom verdächtigen
klin. Symptome bei 302 Neugeborenen

Anzahl der Neugeborenen	Kötn-IgG-seronegativ										Gesamt- kollektiv
	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024	Seroposi- tiv gesamt		
16	6	50	68	61	56	32	12	1	286		302
prozentuale Häufigkeit der Neugebo- renen	5	2	17	22	20	18	11	4	1	95	100
Geometrischer Mittelwert der positiven Kö- tn-IgG-Titer	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1:60	-

Tab. 8: Häufigkeit von Kötn-IgG-seronegativen und positiven Neugeborenen,
Häufigkeitsverteilung der einzelnen seropositiven Titerstufen und
geometrischer Mittelwert der positiven Titer bei 302 Neugeborenen.

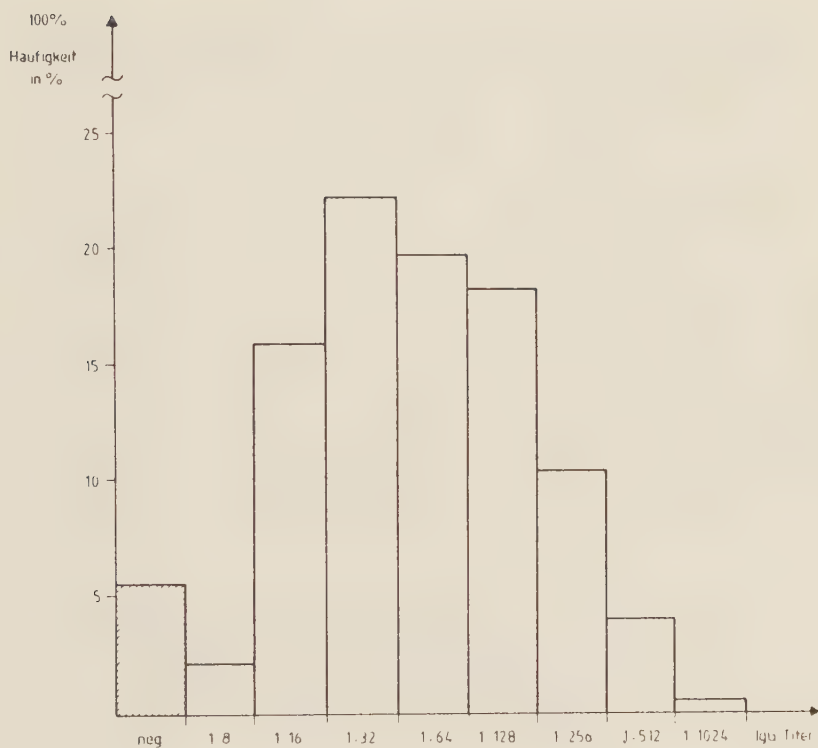


Abb. 1: Prozentuale Häufigkeitsverteilung von Röteln-IgG-pos. Titern bei 302 Neugeborenen.

	Mütter	Neugeborene
Gesamtkollektiv	66	66
Zahl der seronega- tiven Personen	4	5
negative Personen in %	6	8
Zahl der seroposi- tiven Personen	62	61
positive Personen in %	94	92
Geometrischer Mittel- wert der positiven IgG-Titer	1:49	1:63

Tab. 9: Vergleich der kindlichen und mütterlichen Röteln-IgG-Spiegel im Hinblick auf das Vorhandensein von Rötelnanti-Körpern und hinsichtlich der geometrischen Mittelwerte positiver IgG-Titer bei 66 Müttern und deren Kindern.

Alter der Mutter in Jahren	Anzahl der Neugeborenen	IgG gegen Rötelnvirus beim Neugeborenen			
		serone- gativ	negativ	seropo- sitiv	positiv
18-20	12	1	8	11	92
21-25	45	2	4	43	96
26-30	108	6	6	102	94
31-35	71	3	4	68	96
36-40	28	2	7	26	93
41-44	4	1	25	3	75
Gesamt	268	15	6	253	94

Tab. 10: Untersuchung auf Antikörper der Klasse IgG gegen das Rötelnvirus bei 268 Neugeborenen, deren Mütter aus verschiedenen Altersgruppen stammen.

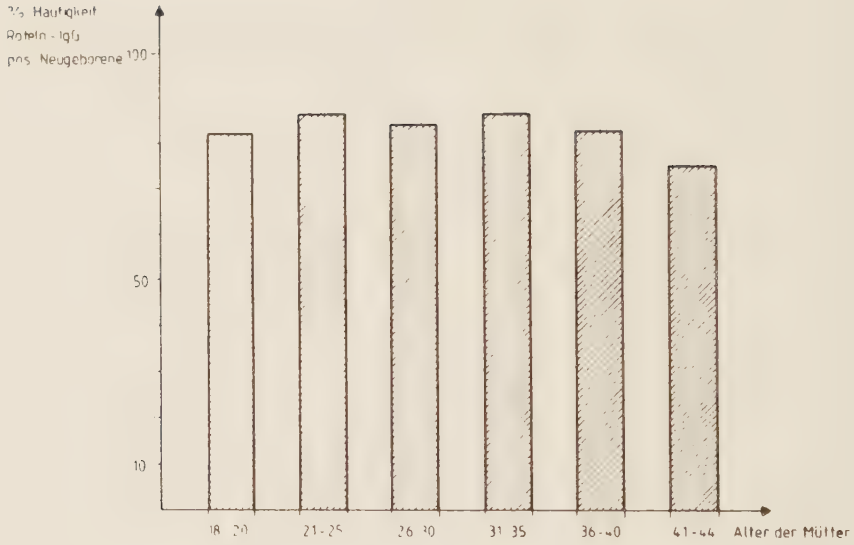


Abb. 2: Prozentuale Häufigkeit von Röteln-IgG-positiven Neugeborenen bei Müttern aus verschiedenen Altersgruppen.

Geburtsbe- sonderheit	Anzahl d. Neugebore- nen	IgG gegen Rötelnvirus				geometrischer Mittelwert d. positiven Röteln IgG-Titer
		serone- gativ	negativ %	seropo- sitiv	posi- tiv %	
Frühgebore- rene	30	6	20	24	80	1:40
reife Mangelgebo- rene	22	1	5	21	95	1:68
unauffälli- ge Reifege- borene	250	9	4	241	96	1:62
Gesamt	302	16	5	286	95	1:60

Tab. 11: Nachweis von Antikörpern der Klasse IgG gegen
das Rötelnvirus und geometrische Mittelwerte
positiver Röteln-IgG-Titer im Vergleich bei
Früh-, Mangel- und unauffälligen Reifgeborenen.

Schwanger- schafts- wochen	Anzahl d. Früh- gebore- nen	Klin. Symptomatik u. serologische Besonderheiten
30.	2	Hepatomegalie, IgG neg. auch gegen CMV unauffällig, IgG neg. auch gegen CMV
33.	1	Frühmangelgeburt, IgG neg. auch gegen CMV, HSV, EBV
35.	1	Frühmangelgeburt, IgG neg. auch gegen CMV, HSV
36.	1	unauffällig
37.	1	unauffällig, IgG neg. auch gegen CMV

Tab. 12: Klinische Symptomatik und serologische Beson-
derheiten der 6 Röteln-IgG-negativen Frühgebo-
renen von insgesamt 30 serologisch untersuchten
Frühgeborenen.

CMV=Zytomegalie-Virus; HSV=Herpes-simplex-Virus,
EBV=Epstein-Barr-Virus.

Schwanger- schafts- wochen	Anzahl d. Mangel- geborenen	Klin. Symptomatik u. serolog. Besonder- heiten
41	1	2.430 g, IgG neg. auch gegen CMV

Tab. 13: Klinische Symptomatik und serologische Besonder-
heiten des Röteln-IgG-negativen Mangelgeborenen
von insgesamt 22 serolog. untersuchten Mangelgeborenen.
CMV=Zytomegalie-Virus

Köte:n-IgG					köteln-igG-positiv	
negativ	1 :8	1 :16	1 :32	1 :64	1 :128	1 :256 1 :512 1 :1024 sero-
untersuchten Neu-						% Gesamtheit der

prozentuale Häufigkeit d. Frühgeborenen	20 (6)	3 (1)	27 (8)	20 (6)	10 (3)	10 (3)	10 (3)	-	-	80 (24)	100 (30)
prozentuale Häufigkeit d. Mangelgeborenen	5 (1)	-	5 (1)	50 (11)	9 (2)	5 (1)	18 (4)	9 (2)	-	95 (21)	100 (22)
prozentuale Häufigkeit d. unauffälligen keifgeborenen	4 (9)	2 (5)	16 (41)	20 (51)	22 (56)	21 (52)	10 (25)	4 (10)	1	96 (241)	100 (250)

[illegible]

	4	2	16	20	22	21	10	4	1	96	100
Häufigkeit d. unauffälligen Keifgeborenen	(9)	(5)	(41)	(51)	(56)	(52)	(25)	(10)	(1)	(241)	(250)

Tab. 14: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der IgG-Titer gegen das
Kötelnvirus im Vergleich bei 30 Früh-, 22 Mangel- und
250 unauffälligen Keifgeborenen. Anzahl der serolog. unter-
suchten Neugeborenen in Klammern.

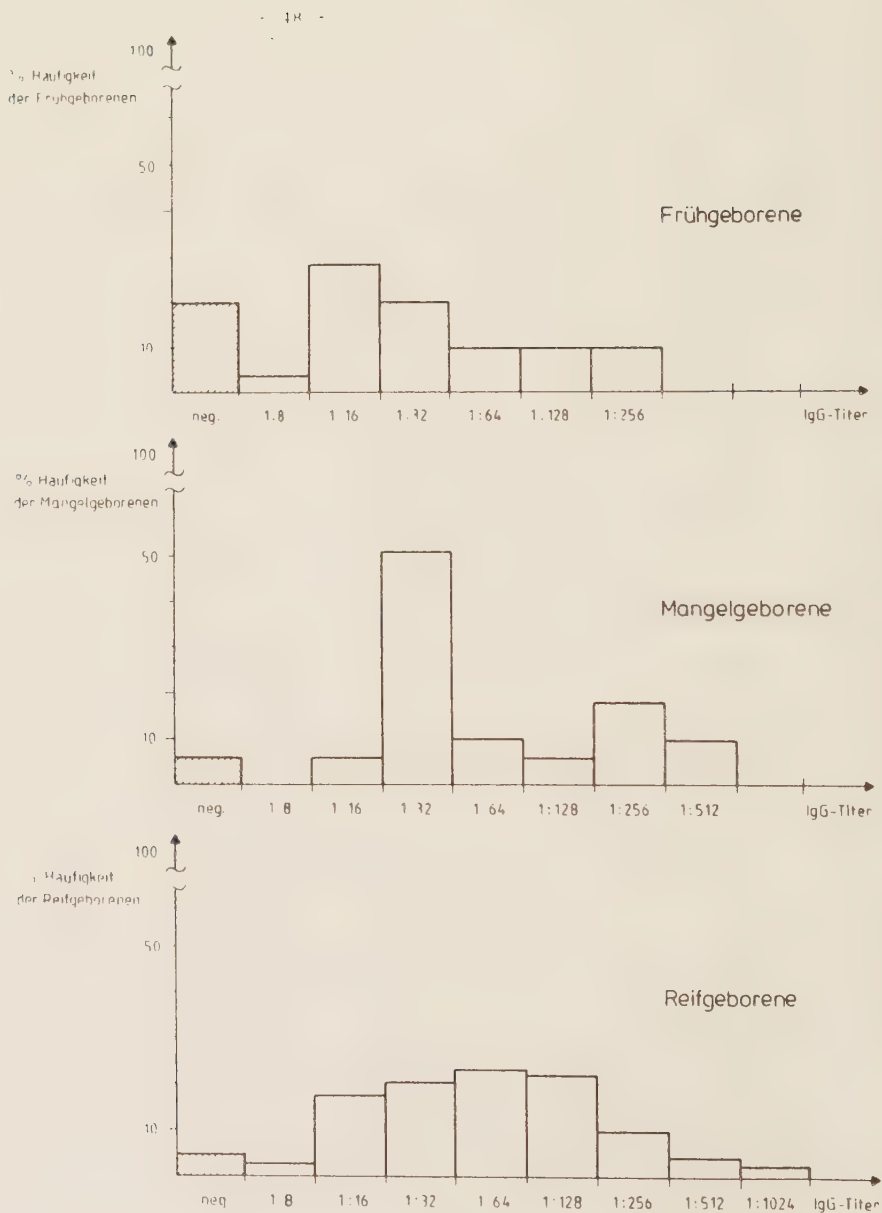


Abb. 1: Häufigkeitsverteilung der IgG-Titer gegen das Borna-Virus im Vergleich bei 30 Früh-, 22 Mangel- und 250 Reifgeborenen

	Kein Röteln-IgG-Titer-Unterschied im Nabelschnurblut u. mütterlichem Venenblut		Röteln-IgG-Titer in Nabelschnurblut höher als im mütterl. Venenblut		Röteln-IgG-Titer im Nabelschnurblut niedriger als im mütterl. Venenblut	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Differenz						
1 Titerstufe	-	-	18	33	5	9
Differenz						
2 Titerstufen	-	-	6	11	1	2
Gesamt	22	45	24	44	6	11

Tab. 15: Vergleich der Röteln-IgG-Spiegel bei 55 reifen Neugeborenen und deren Müttern.

Es wurden von den 66 untersuchten Mutter-Kind-Serumpaaren die 55 Serumpaare verglichen, die Röteln-IgG-positiv waren, d.h. einen Titer $\geq 1:8$ aufwiesen, und deren Neugeborene reif zur Welt gekommen waren.

Kein Röteln-IgG-Titer-Unterschied im Nabelschnurblut u.mütterlichem Venenblut		Röteln-IgG-Titer in Nabelschnurblut höher als im mütterlichen Venenblut		Röteln-IgG-Titer im Nabelschnurblut niedriger als im mütterl. Venenblut	
Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Differenz					
1 Titerstufe	-	0	0	1	17
Differenz					
2 Titerstufen	-	0	0	2	33
Gesamt	3	0	0	3	50

Tab. 16: Vergleich der Röteln-IgG-Spiegel bei 6 Frühgeborenen und deren Müttern.

Es wurden von den 66 untersuchten Mutter-Kind-Serumpaaren die 6 Serumpaare verglichen, deren Neugeborene vor Beendigung der 37.Schwangerschaftswoche zur Welt gekommen waren und die Röteln-IgG-positiv waren, d.h. einen Titer $\geq 1:8$ aufwiesen.

3.1.2 Infektionshäufigkeit mit dem Rötelnvirus

Bei insgesamt 166 Neugeborenen waren die Röteltiter 1:64 oder höher. Sie wurden auf spezifische Rötelnantikörper der Klasse IgM untersucht: Wir konnten kein Kind mit einem positiven IgM-Befund ermitteln.

Die negativen Röteln-IgM-Indizes zeigten einen geometrischen Mittelwert von 0,08 (Tab. 17). 75 % aller negativen IgM-Indizes lagen im Bereich 0,06 bis 0,12 (Abb. 4).

Wir testeten nun die Mutter-KindSerumpaare hinsichtlich spezifischer Röteln-IgM-Antikörper: Der geometrische Mittelwert negativer Röteln-IgM-Indizes war bei den Müttern 0,40, bei den Kindern hingegen mit 0,09 niedriger.

Dies ergab sich aus der Untersuchung der 41 Mutter-KindSerumpaare, die einen Röteln-IgG-Titer $\geq$ 1:64 aufwiesen. Die Neugeborenen dieser Serumpaare waren bei Geburt durchweg Röteln-IgM negativ. Zwei Mütter dagegen zeigten am 2. postpartalen Tag einen positiven Röteln-IgM-Antikörperbefund (Tab. 18)..

Im Vergleich zu einer Röteln-IgG-Antikörperbestimmung in der Frühschwangerschaft war bis zum 2.postpartalen Tag bei der einen Mutter ein Titeranstieg um 5 Stufen ($1:32 \geq 1:1024$), bei der anderen Mutter ein Titeranstieg um 3-Stufen ($1:64 \geq 1:512$) erfolgt.

Die Neugeborenen zeigten bei der Geburt die hohen spezifischen IgG-Übertragungstiter ihrer Mütter, waren jedoch Röteln-IgM-negativ.

Bei einem Mutter-Kind-Paar erfolgte im 4. Monat nach der Geburt eine körperliche und serologische Nachuntersuchung, im anderen Fall wurde die Nachuntersuchung abgelehnt. Der Röteln-IgG-Titer der Mutter war wieder auf den Wert der Frühschwangerschaft abgesunken, der Röteln-IgM-Befund war nun negativ. Beim Neugeborenen war der Röteln-IgM-Antikörpersuchtest ebenfalls negativ, der IgG-Titer war um (den vier Titerstufen) abgefallen (Abb.5). Die klinische Symptomatik war bei Mutter und Kind sowohl am Geburtstermin als auch bis zum vierten postpartalen Monat unauffällig. Beide Mütter wurden hinsichtlich Pneumafaktoren untersucht, zeigten jedoch einen negativen Befund (Tab. 19; Tab. 20). Ebenso erhielten wir auch bei der Bestimmung von IgM-Antikörpern gegen das Herpes-simplex-, Zytomegalie- und Epstein-Barr-Virus in beiden Fällen negative Ergebnisse.

Köteln-IgM-seronegativ

Röteln-IgM seronega- tiv	0,02	0,04	0,06	0,08	0,10	0,12	0,14	0,16	0,18	0,46		Röteln IgM- sero- posi- tiv	Ge- samt kol- lek- tiv
gesamt	6,03	0,05	0,07	0,09	0,11	0,13	0,15	0,17	0,19				

Anzahl d. Neugebore- nen	166	1	3	6	7	20	14	24	18	16	11	6	5	1	1	1	0	2	1	0	166
prozentuale Häufigkeit d. Neugeborenen	100	1	2	4	10	12	8	13	14	11	10	7	4	2	1	1	1	0	1	0	100
Geometrischer Mittelwert d. negativen Köt- eln-IgM-Ex- tinktionen	0,05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 5 1
Geometrischer Mittelwert d. negativen Köt- eln-IgM- indizes	0,08	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tab. 17: Häufigkeit der Köteln-IgM-negativen und -positgeborenen, Häufigkeitsverteilung der IgM-negativen Indizes, geometrischer Mittelwert der negativen Indizes bei 166 Neugeborenen, deren Köteln-IgG-Titer $\geq 1:64$.

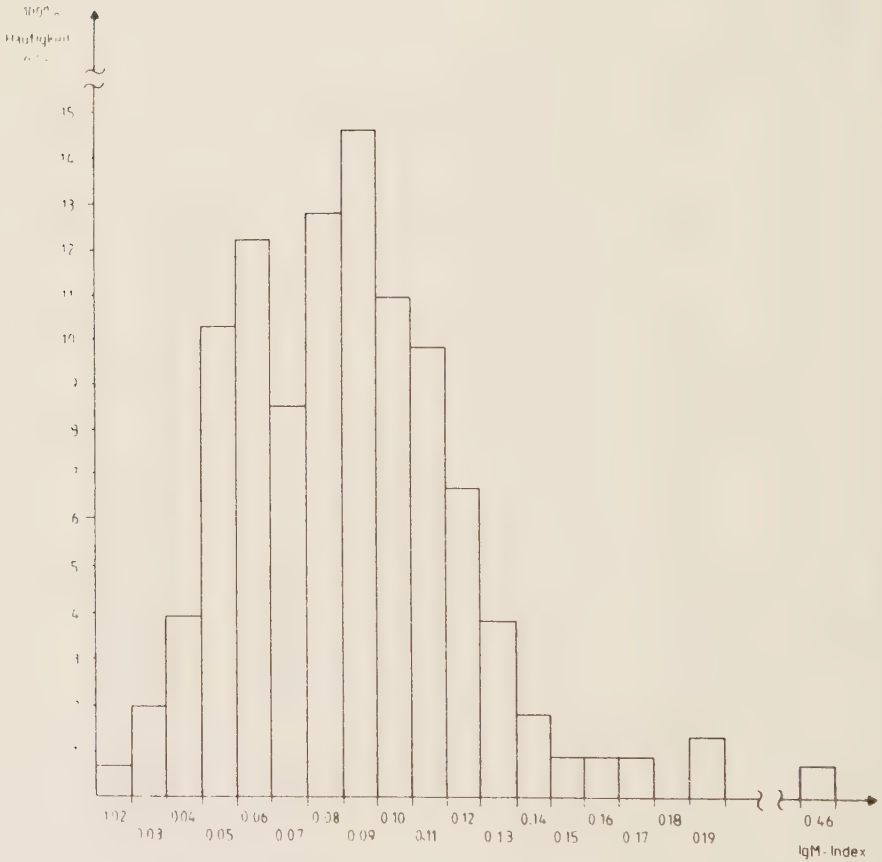


Abb. 4: Prozentuale Häufigkeitsverteilung von negativen Pötn-IgM-Indizes bei 166 Neugeborenen, deren Pötn-IgG-Titer $\geq 1:64$.

	Mütter	Neugeborene
Gesamtzahl der untersuchten Seren	41	41
Zahl der Röteln-IgM-negativen Personen	39	41
Röteln-IgM-negative Personen in %	95	100
Zahl der Röteln-IgM-positiven Personen	2	0
Röteln IgM-positiv Personen in %	5	0
Geometrischer Mittelwert der negativen Röteln-IgM-Extinktionen	0,26	0,06
Geometrischer Mittelwert der negativen Röteln-IgM-Indizes	0,40	0,09

Tab. 18: Vergleich der Röteln-Infektionsraten und der geometrischen Mittelwerte negativer Röteln-IgM-Extinktionen und Indizes von 41 Müttern und deren Kindern.

Es wurden lediglich die 41 Serumpaare der 66 Mütter u. Kinder auf Röteln-IgM-Antikörper untersucht, deren Röteln-IgG-Titer $\leq 1:64$ war.

Mutter		Kind	
Antikörperbestimmung	Antikörperbestimmung	Antikörperbestimmung	Antikörperbestimmung
1. postpart. Tag	Rötelnvirus-IgG Rötelnvirus-IgM (ELISA) AK.-Bestimmung (HAH) (ELISA)	Zeitpunkt 1. Rötelnvirus-	
7. SSW	keine Röteln- impfung + 1:24 (Doppel- best.)	-	-
19. SSW	+ 1:32	-	-
2. postpart. Tag	+ 1:64 + Index 1,09	Geburt (NA- Blut)	+ 1:128 neg. Index 0,10
11. postpart. Tag	+ 1:1024 + Index 1,11	11. Lebenstag	+ 1:64 neg. Index 0,09
4. postpart. Monat	+ 1:32 negativ	4. Lebens- monat	+/- 1:8 negativ
Zeitpunkt d. klin. Unter- suchung	klin. Symptomatik	Zeitpunkt d. klin. Unter- suchung	klin. Symptomatik
2. postpart. Tag	unauffällig; Rheumafaktoren negativ	Geburt	unauffällig; 3540 g, 42. Schwanger- schaftswoche
11. postpart. Tag	unauffällig	11. Lebenstag	unauffällig
4. postpart. Monat	unauffällig	4. Lebens- monat	unauffällig, 7450 g

Tab. 19: Antikörperbestimmungen und klin. Symptomatik
von Fall 1:

Die Mutter, eine 22-jährige Erstgebärende, gebär
in der 42. Schwangerschaftswoche ein männliches,
3540 g schweres Kind. Sie war am 2.postpartalen
Tag Röteln-IgM-positiv.

+ = einfach positiv

+' = fraglich positiv.

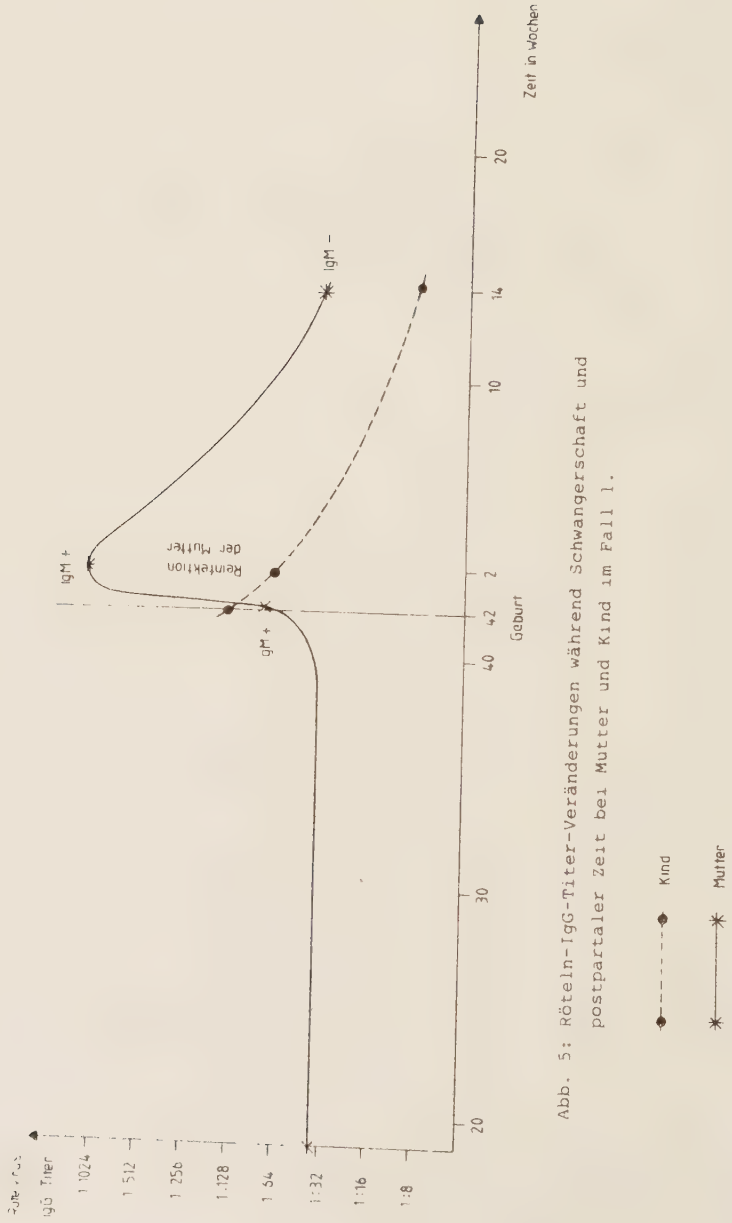


Abb. 5: Röteln-IgG-Titer-Veränderungen während Schwangerschaft und postpartaler Zeit bei Mutter und Kind im Fall 1.

Antikörperbestimmung		Antikörperbestimmung	
Zeitpunkt d. AK.-Bestimmung	Rötelnvirus-IgG (HAH)	Zeitpunkt d. AK.-Bestimmung	Rötelnvirus IgG (HAH)
11. SSW	keine Rötelnimpfung + 1:64	-	-
2. postpart. Tag	+ Index 1,40	Geburt (Nabelarterienblut)	+ 1:512 neg. Index 0,10
4. postpart. Monat	Serum - Nachuntersuchung abgelehnt		
Zeitpunkt d. klin. Untersuchung	klin. Symptomatik	Zeitpunkt d. klin. Untersuchung	klin. Symptomatik
2. postpart. Tag	unauffällig	Geburt	unauffällig, 3600 g, 40. Schwangerschaftswoche
4. postpart. Monat	unauffällig	4. Lebensmonat	unauffällig

Tab. 20: Antikörperbestimmungen und klinische Symptomatik in Fall 2:

Die Mutter, eine 32-jährige Erstgebärende, gebär in der 40. Schwangerschaftswoche ein männliches, 3600 g schweres Kind.

Sie war am 2. postpartalen Tag Röteln-IgM-positiv.

+ - eindeutig positiv.

3.2. HERPES-SIMPLEX-VIRUS

3.2.1. Antikörperstatus der Mütter und Leihimmunität der Neugeborenen durch passiv übertragene Antikörper

Die Seren derselben 302 Neugeborenen, die wir bereits hinsichtlich spezifischer Rötelnantikörper untersucht hatten, testeten wir nun auch mit dem indirekten ELISA-Verfahren auf spezifische Herpes-simplex-Antikörper.

Klinisch auffällig mit Verdacht auf konnatale Herpes-simplex-Infektion waren 62 der 302 Kinder (Tab. 21).

Im Herpes-simplex-IgG-Test konnten wir nachweisen, daß 87% der Kinder bei Geburt spezifische IgG-Antikörper besitzen. Der geometrische Mittelwert dieser positiven IgG-Indizes lag mit 4,5 relativ hoch (Tab. 22); immerhin 67% der Seren lagen in einem Indexbereich zwischen 4 und 6 (Abb. 6).

Von insgesamt 302 Kindern testeten wir bei 69 Neugeborenen auch deren Mütter hinsichtlich spezifischer Antikörper gegen Herpes-simplex. 97% der 69 untersuchten Mutter-Kind-Serumpaare waren bezüglich plazentagängiger Herpes-simplex-Antikörper seropositiv. Wie auch bei IgG-Rötelnantikörpern konnten wir für die Neugeborenen höhere geometrische Mittelwerte der positiven Herpes-simplex-IgG-Extinktionen und -Indizes (1,48; 4,94) ermitteln als für deren Mütter (1,39; 1,49) (Tab. 23).

Wir ermittelten nun das Alter von 268 Müttern am Geburtstermin ihrer Kinder und setzten die Seropositivität der Neugeborenen hinsichtlich plazentagängiger Herpes-simplex-Antikörper in Beziehung dazu: Die Häufigkeit seropositiver Neugeborener nahm mit steigendem Alter der Mütter zu. Bei den 18 bis 20-jährigen Müttern waren nur 83 % ihrer Kinder seropositiv, bei den 41 bis 44-jährigen dagegen 100 % (Tab. 24; Abb. 7).

Bei den seronegativen Früh- und Mangelgeborenen fiel auf, daß sie häufig auch hinsichtlich anderer teratogener Viren wie Röteln-, Zytomegalie- und Epstein-Barr-Viren seronegativ waren (Tab. 26; Tab. 27).

Der Häufigkeitsgipfel der Herpes-simplex-Indizes lag sowohl bei Früh- und Mangel- als auch bei unauffälligen Reifgeborenen bei 5, bei Früh- und Mangelgeborenen fehlten jedoch die hochpositiven Indexbereiche (Tab. 28; Abb. 8).

Außerdem verglichen wir die Herpes-simplex-IgG-Spiegel von Mutter und Kind bei Früh- und Reifgeborenen: Von 69 untersuchten Mutter-Kind-Serumpaaren waren 67 Paare IgG-positiv. Diese 67 Serumpaare bestanden aus 8 Frühgeborenen und 59 Reifgeborenen und deren Müttern. Bei den Reifgeborenen wiesen immerhin 51 % einen höheren Spiegel plazentagängiger Herpes-simplex-Antikörper als ihre Mütter auf, bei den Frühgeborenen nur 37 %; den gleichen IgG-Spiegel wie ihre Mütter hatten 34 % Reifgeborene, dagegen 50 % Frühgeborene; 15 % der Reifgeborenen und 13 % der Frühgeborenen zeigten sich gegenüber ihren Müttern als niedriger positiv (Tab. 29; Tab. 30).

Klinische Symptome	Häufigkeit
Hepatomegalie	3
Splenomegalie	1
Hämatologische Symptome	23
davon:	
Hyperbilirubinämie	4
Ikterus präcox	5
Ikterus prolongatus	1
Thrombopenie	3
Neugeborenenanämie	10
Neurologische Symptome	17
davon:	
Krampfneigung	2
Hypertonie	4
Hypotonie	8
Hirnblutung	2
Hydrozephalus	1
RBS	3
Petechien	5
Aszites	1
Einzelmißbildungen	9
(CSD, Polydaktylie, Bradyklino- laktylie, Lippen-Kiefer-Spalte, Analatresie, Hypospadie, Nieren- zysten, 1 Nabelschnurarterie)	
Gesamtzahl der klinischen Symptome	62

Tab. 21: Häufigkeit der auf konnatale Herpes-simplex-Infektion verdächtigen klinischen Symptome bei 302 Neugeborenen.

Anzahl der Neugeborenen	38	4	12	28	46	116	40	15	2	1	264	302
prozentuale Häu- figkeit der Neu- geborenen	13	1	4	9	15	39	13	5	0,7	0,3	87	100
geometrischer Mittelwert der positiven Herpes- simplex-IgG-Ex- tinktionen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,49	-
geometrischer Mittelwert der positiven Herpes- simplex-IgG- Indizes	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4,50	-

Tab. 22: Häufigkeit von Herpes-simplex-IgG-seronegativen und -positiven Neugeborenen,
Häufigkeitsverteilung der einzelnen seropositiven Indizes und geometrischer
Mittelwert der positiven Extinktionen und Indizes.

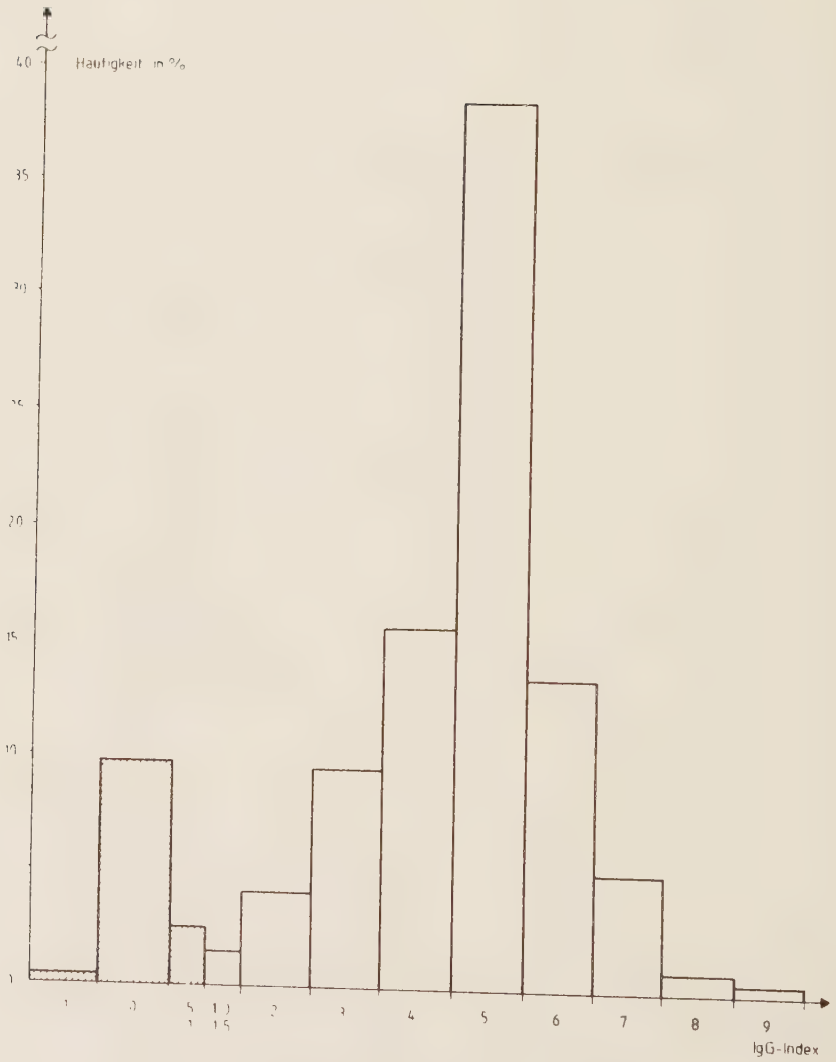


Abb. 6: Prozentuale Häufigkeitsverteilung von Herpes-simplex-seronegativen und -positiven Indizes bei 302 Neugeborenen.

	Mütter	Neugeborene
Gesamtkollektiv	69	69
Zahl der seronega- tiven Personen	2	2
seronegative Perso- nen in %	3	3
Zahl der seroposi- tiven Personen	67	67
seropositive Perso- nen in %	97	97
Geometrischer Mittel- wert der positiven Extinktionen	1,39	1,48
geometrischer Mittel- wert der positiven Indizes	4,49	4,94

Tab. 23: Vergleich mütterlicher und kindlicher Herpes-
simplex-IgG-Spiegel bei 69 Müttern und deren
Kindern: Gegenüberstellung der Seronegativität
bzw. Seropositivität und Vergleich der geometri-
schen Mittelwerte positiver Extinktionen und
Indizes.

Alter der Mutter in Jahren	Anzahl der Neugeborenen	IgG gegen serone- gativ	HSV beim negativ %	Neugeborenen seropo- sitiv	positiv %
18-20	12	2	17	10	83
21-25	45	5	11	40	89
26-30	108	15	14	93	86
31-35	71	5	7	66	93
36-40	28	1	4	27	96
41-44	4	0	0	4	100
Gesamt	268	28	10	240	90

Tab. 24: Untersuchung auf Antikörper der Klasse IgG gegen das Herpes-simplex-Virus bei 268 Neugeborenen, deren Mütter aus verschiedenen Altersgruppen stammen.

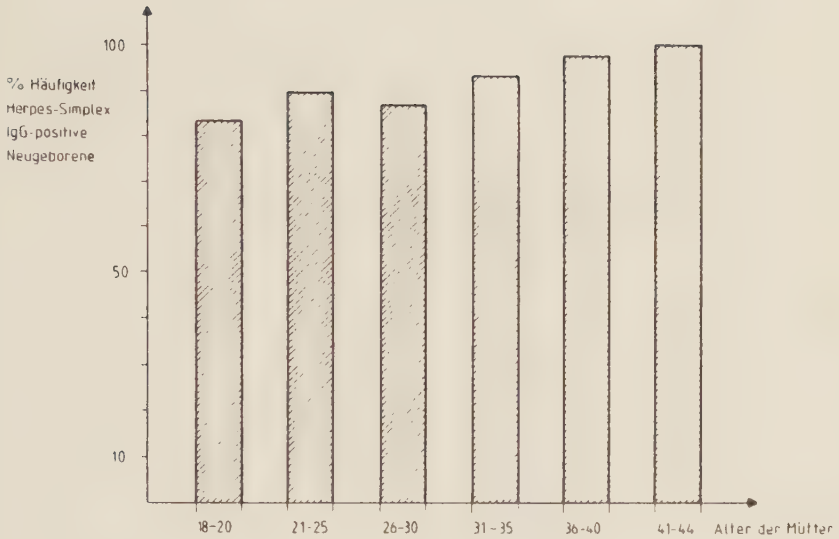


Abb. 7: Prozentuale Häufigkeit von Herpes-simplex-IgG-positiven Neugeborenen bei Müttern aus verschiedenen Altersgruppen.

Anschließend werteten wir die Ergebnisse der Herpes-SimplexAntikörperserologie von 302 Neugeborenen im Hinblick auf Geburtsbesonderheiten aus: Von den 30 Frühgeborenen waren 83 % Herpes-simplex-IgG-positiv und hatten einen geometrischen Mittelwert der positiven Indizes von 3,66. 22 Mangelgeborene wiesen in 82 % Seropositivität auf mit einem geometrischen Mittelwert positiver Indizes von 4,65. Dagegen lagen 250 unauffällige Reifgeborene mit 88 % Seropositivität und einem geometrischen Mittelwert von 4,61 höher als Früh- und Mangelgeborene (Tab. 25).

Geburtsbesonderheit	Anzahl der Neugebore- nen	serone- gativ	IgG gegen negativ %	HSV seropo- sitiv	positiv %	geometrischer Mittelwert po- sitiver Her- pes-simplex- IgG-Indizes	geometrischer Mittelwert po- sitiver Herpes- simplex-IgG- Extinktionen
Frühgeborene	30	5	17	25	83	3,66	1,34
reife Mangelge- borene	22	4	18	18	82	4,65	1,50
unauffällige Reif- geborene	250	29	12	221	88	4,61	1,52
Gesamtkollektiv	302	38	13	264	87	4,50	1,49

Tab. 25: Nachweis von Antikörpern der Klasse IgG gegen das Herpes-simplex-Virus und geometrische Mittelwerte positiver Herpes-simplex-IgG-Indizes und -Extinktionen im Vergleich bei Früh-, Mangel- und unauffälligen Reifgeborenen.

Schwanger- schafts- wochen	Anzahl der Frühgebore- nen	klin. Symptomatik
33.	1	- Frühmangelgeburt, Anämie, IgG neg. auch gegen Rötelnv., CMV, EBV
35.	2	- Frühmangelgeburt, IgG neg. auch gegen Rötelnvirus, CMV, - unauffällig
36.	1	- unauffällig
37.	1	- Nierenzysten, IgG neg. auch gegen CMV,

Tab. 26: Klinische Symptomatik und serologische Besonderheiten der 5 Herpes-simplex-IgG-negativen Frühgeborenen von insgesamt 30 serologisch untersuchten Frühgeborenen.

CMV = Zytomegalie-Virus,

EBV = Epstein-Barr-Virus.

Schwanger- schafts- wochen	Anzahl der Mangelge- borenen	klin. Symptomatik
39.	1	- 2450 g; unauffällig; IgG neg. auch gegen CMV;
40..	2	- 2480 g; IgG neg. auch gegen CMV; unauffällig - 2410 g; IgG neg. auch gegen CMV; unauffällig
41.	1	- 2470 g; unauffällig

Tab. 27: Klinische Symptomatik und serologische Besonderheiten der 4 Herpes-simplex-IgG-negativen Mangelgeborenen von insgesamt 22 serologisch untersuchten Mangelgeborenen.
CMV = Zytomegalie-Virus.

	Herpes-simplex- IgG seronegativ		Herpes-simplex IgG seropositive Indizes										Gesamtheit der untersuchten Neu- geborenen	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	sero- positiv gesamt				
prozentuale Häufigkeit d. Frühgeborenen	17 (5)	10 (1)	20 (6)	17 (5)	27 (8)	3 (1)	3 (1)	-	-	83 (25)			100 (30)	
prozentuale Häufigkeit d. Mangelgeborenen	18 (4)	5 (1)	9 (2)	9 (2)	36 (8)	18 (4)	5 (1)	-	-	82 (18)			100 (22)	
prozentuale Häufigkeit d. unauffälligen Keifgeborenen	12 (29)	3 (3)	8 (20)	16 (39)	40 (100)	14 (35)	4 (13)	2 (2)	1 (1)	88 (221)			100 (250)	

Tab. 28: prozentuale Häufigkeitsverteilung der pos. IgG-Indizes gegen das Herpes-simplex-Virus im Vergleich bei 30 Früh-, 22 Mangel- und 250 unauffälligen Keifgeborenen.

Anzahl der serologisch untersuchten Neugeborenen in Klammern.

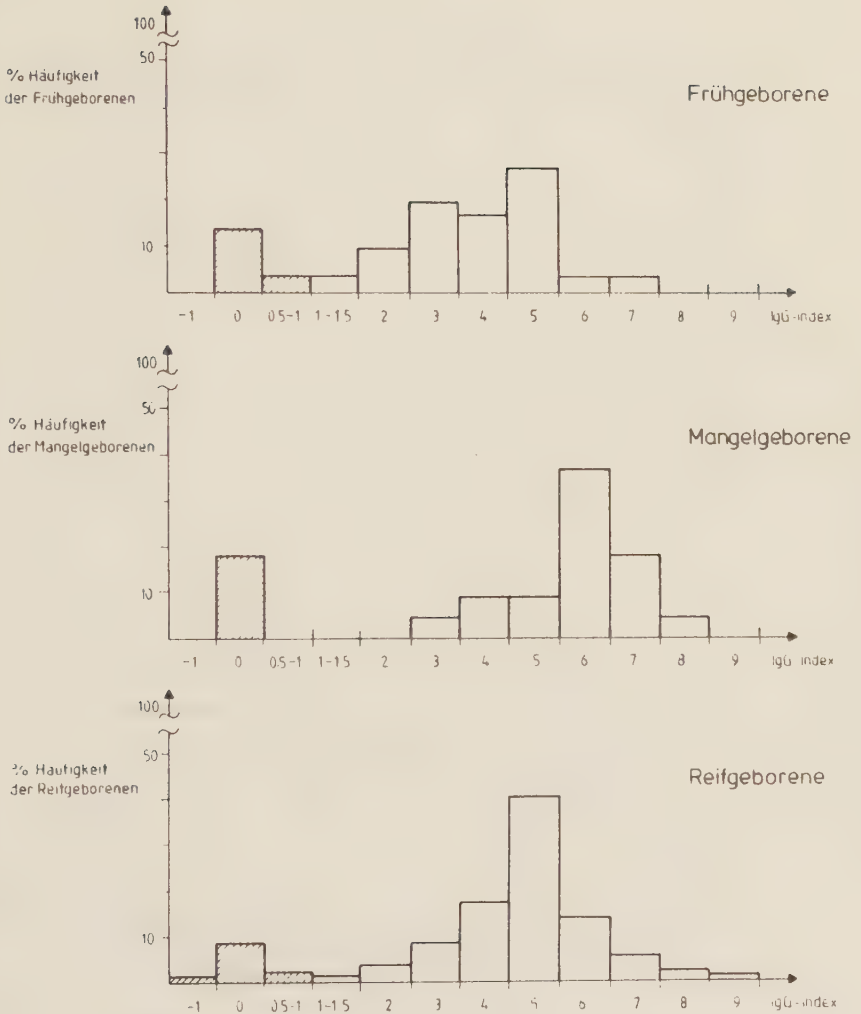


Abb. 8: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der IgG-Indizes gegen das Herpes-simplex-Virus im Vergleich bei 30 Früh-, 22 Mangel- und 250 unauffälligen Reifgeborenen

▨ negative Indizes; □ positive Indizes.

	Anzahl d.	4 Serumpaare	$\bar{X}_E$	$\bar{X}_J$
Serumpaare				
Herpes-simplex-				
IgG-Index				
NS = V	20	34	-	-
$(\bar{X}_{E_{NS, V}} < 0,1)$				
Herpes-simplex-				
IgG-Index				
NS > V	30	51	0,24	1,11
$(\bar{X}_{E_{NS, V}} > 0,1)$				
Herpes-simplex-				
IgG-Index				
NS < V	9	15	0,28	0,92
$(\bar{X}_{E_{NS, V}} < 0,1)$				

Tab. 29 Vergleich der IgG-Antikörperspiegel gegen Herpes-simplex-Virus bei 59 reifen Neugeborenen und deren Müttern.

Es wurden von den 69 untersuchten Mutter-Kind-Serumpaaren die 59 Serumpaare verglichen, die Herpes-simplex-IgG positiv waren, d.h. einen Index ≥ 1 aufwiesen und deren Neugeborene reif zur Welt gekommen waren.

NS = Nabelschnurblut

V = mütterliches Venenblut vom 2.postpart Tag

$\bar{X}_{E_{NS/V}}$ = vom Photometer gemessene Extinktionsdifferenz zwischen NS und V

$\bar{X}_{J_{NS/V}}$ = errechnete Indexdifferenz zwischen Nabelschnur- und Venenblut

$\bar{X}_{\bar{E}}$ = Mittelwert der Extinktionsdifferenzen zwischen NS und V

$\bar{X}_{\bar{J}}$ = Mittelwert der Indexdifferenzen zwischen NS und V

	Anzahl d. Serumpaare	% Serumpaare	$\bar{X}_E$	$\bar{X}_J$
Herpes-simplex-				
IgG-Index				
NS= V	4	50	-	-
$(/\bar{\Delta} E_{NS/V}/<0,1)$				
Herpes-simplex-				
IgG-Index				
NS > V	3	37	0,20	0,80
$(/\bar{\Delta} E_{NS/V}/>0,1)$				
Herpes-simplex				
IgG-Index				
NS < V	1	13	0,40	2,26
$(/\bar{\Delta} E_{NS/V}/>0,1)$				

Tab. 30: Vergleich der Herpes-simplex-IgG-Spiegel bei
8 Frühgeborenen und deren Müttern.

Es wurden von den 69 untersuchten Mutter-Kind-Serumpaaren die 8 Serumpaare verglichen, die Herpes-simplex-IgG-positiv waren und deren Neugeborene vor Beendigung der 37. Schwangerschaftswoche zur Welt gekommen waren.

3.2.2 Infektionshäufigkeit mit dem Herpes-simplex-Virus

Die 264 Herpes-simplex-IgG positiven Neugeborenen und stichprobenhaft 24 IgG negative Kinder testeten wir hinsichtlich spezifischer Antikörper der Klasse IgM gegen das Herpes-simplex-Virus mit der indirekten ELISA-Methode: 287 dieser Kinder waren eindeutig negativ. Der geometrische Mittelwert dieser negativen Extinktionen betrug 0,278 (Tab. 31; Abb. 9).

Bei einem Spätgeborenen aus der 43. Schwangerschaftswoche, 3930 g Geburtsgewicht mit Amnioninfektionssyndrom, Ateminsuffizienz und Hyponatriämie fanden wir neben einem hochpositiven Herpes-simplex-IgG-Index 6,94 auch einen fraglich positiven IgM-Index von 0,97. Der Immunstatus hinsichtlich anderer teratogener Viren war im Nabelschnurblut unauffällig: Röteln-IgG-Titer 1:256, Röteln-IgM negativ; Zytomegalie-Virus-IgG-Index negativ, IgM-Index negativ; EpsteinBarr-Virus-IgG-Titer 1:160, IgM-Immunfluoreszenz negativ.

Bei einer Nachuntersuchung zu Beginn des 3. Lebensmonats bestand zwar eine leichte Hepatosplenomegalie, der Herpes-simplex-IgG-Index war jedoch bereits um 3 Indexstufen abgefallen (3,95), auch der Nachweis spezifischer Antikörper der Klasse IgM war nun mit einem Index von -0,09 eindeutig negativ. Eine konnatale Herpes-simplex-Infektion konnten wir durch diese Befunde ausschließen (Tab. 32).

Schließlich untersuchten wir die 69 bereits im Herpes-simplex-IgG-Test ausgewerteten Mutter-Kind-Serumpaare auf spezifische IgM-Antikörper.

Im Unterschied zu den IgG-Indizes fanden wir bei den Neugeborenen niedrigere geometrische Mittelwerte der negativen Herpes-simplex-IgM-Extinktionen (0,28) als bei den Müttern (0,37).

Alle Neugeborenen der 69 Mutter-Kind-Serumpaare waren bei Geburt IgM-negativ. Bei 2 Müttern konnten wir jedoch am 2. postpartalen Tag spezifische IgM-Antikörper nachweisen (Tab. 33).

Im 1. Fall brachte die Mutter, eine 30-jährige I.para, die zum Zeitpunkt der Geburt klinisch unauffällig war, am Termin ein gesundes 3900 g schweres Mädchen zur Welt. In den serologischen Untersuchungen des kindlichen Nabelschnurblutes konnte ein hoher Herpes-simplex-IgG-Index (4,81), jedoch ein negativer spezifischer IgM-Wert (-0,17) ermittelt werden. Bei der Mutter stellten wir am 2. Tag post partum im venösen Blut einen etwas niedrigeren IgG-Wert spezifischer Herpes-simplex-Antikörper (4,18) und einen schwach positiven IgM-Index (1,07) fest. Die IgM-Tests hinsichtlich anderer teratogener Viren (Zytomegalie-, Röteln- und Epstein-Barr-Viren) sowie die Rheumafaktoren waren negativ.

Bei der Nachuntersuchung im 3. Lebensmonat zeigte das Kind einen Herpes-simplex-IgG-Abfall um 3,6 Indexstufen (1,25), der spezifische IgM-Test war wiederum negativ (0,08). Der spezifische IgG-Index der Mutter war hingegen um lediglich 0,1 abgefallen; sie war weiterhin Herpes-simplex-IgM positiv (1,15). Klinisch bestanden bei Mutter und Kind jedoch keine Anhaltspunkte für eine frische Herpes-simplex-Infektion (Tab. 34).

Im 2.Fall zeigte die Mutter, eine 32-jährige I.para, bei der Geburt am Termin ebenfalls keine auffällige klinische Symptomatik, war jedoch im Herpes-simplex-IgM-Test schwach positiv (1,12), ein 2-fach positiver spezifischer IgG-Index (2,37) ließ sich nachweisen. Bei Antikörperbestimmungen gegen andere teratogene Viren konnten wir Antikörper der Klasse IgG (Index 1,10) und IgM (Index 1,90) gegen das Zytomegalie-Virus nachweisen. Die übrigen Antikörperbefunde gegen teratogene Viren waren unauffällig.

Der bei Geburt ebenfalls asymptomatische, 3490 g wiegende Junge hatte im Nabelschnurblut einen im Vergleich zur Mutter etwas niedrigeren Spiegel plazentagängiger Herpesantikörper (1,90), der spezifische IgM-Test war negativ (0,01).

In der Nachuntersuchung im 4.Lebensmonat fiel der spezifische IgG-Test beim Kind bereits negativ aus, der IgMNachweis war wiederum negativ. Bei Antikörperbestimmung gegen das Zytomegalievirus im Nabelschnurblut konnten wir lediglich einen IgG-Index von 1,7 ermitteln, der bei der Nachuntersuchung bereits abgebaut war; der IgMTest fiel negativ aus.

Die Nachuntersuchung der Mutter konnten wir nicht durchführen (Tab. 35).

	Herpes-sim- plex-IgM- seronegativ gesamt	Herpes-Simplex-IgM-seronegative Indizes															Herpes- simplex- IgM-sero- positiv	Gesamt - kollektiv
		-0,4	-0,3	-0,2	-0,1	0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0		
Anzahl der Neugeborenen	288	3	15	32	91	101	34	8	1	0	1	0	1	0	1	0	288	
prozentuale Häufigkeit d. Neugeborenen	100	1	5	11	32	35	12	3	0,3	0	0,3	0	0,3	0	0,3	0	100	
Geometrischer Mittelwert d. negativen Herpes-simp- lex-IgM-Ex- tinktionen	0,278	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Tab. 31: Häufigkeit von Herpes-simplex-IgM-negativen und -positiven Neugeborenen, Häufigkeitsverteilung der IgM-negativen Indizes, geometrischer Mittelwert der negativen Extinktionen bei 288 Neugeborenen, deren Herpes-simplex-IgG-Index = 1,0. Stichprobenhaft wurden auch IgG negative Neugeborene hinsichtlich spezifischer Herpes-simplex-IgM getestet.

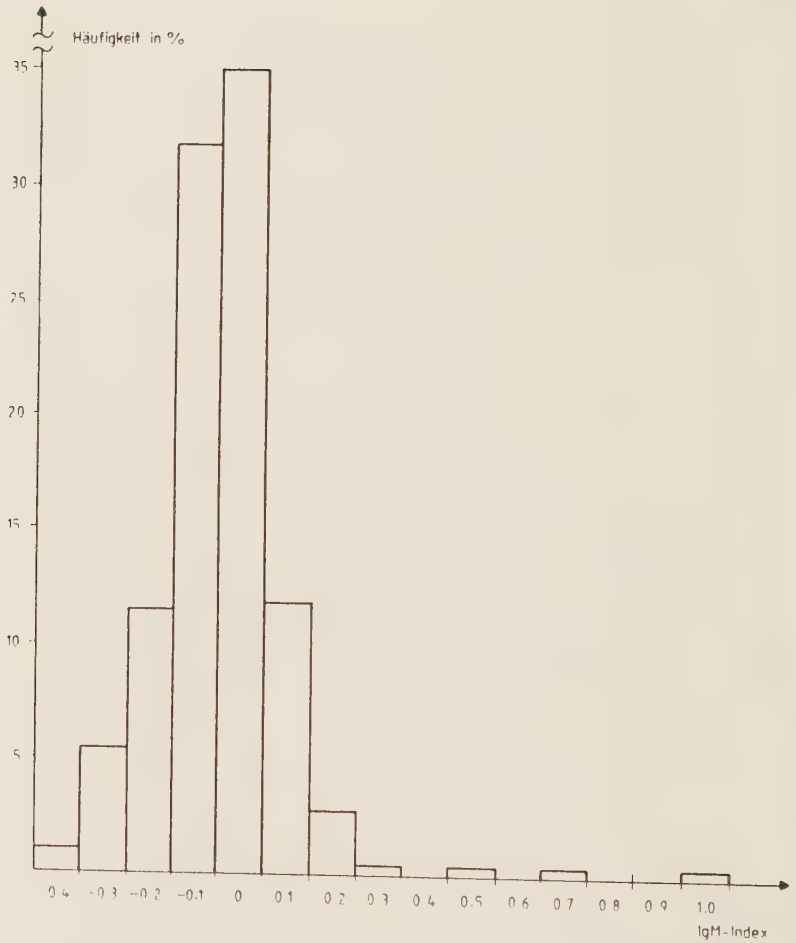


Abb. 9: Prozentuale Häufigkeitsverteilung von negativen Herpes-simplex-IgM-Indizes bei 288 Neugeborenen, die einen positiven Herpes-simplex-IgG-Index = 1 hatten. Stichprobenhaft wurden auch IgG-negative Neugeborene in die Untersuchung auf spezifische Herpes-simplex-IgM einbezogen.

Zeitpunkt der Ak-Be- stimmung u. der klin. Untersu- chung	Antikörperbestimmung		klin. Symptoma- tik
	Herpes-simplex- IgG (ELISA)	Herpes-simplex- IgM (ELISA)	
Geburt (Nabel- arterien- blut)	+++ Index 6,9	+/- Index 0,97 fraglich posi-	- ♀ Spätgeborenes 43. SSW 3930 g - V.A. Amnioninfektion - Ateminsuffizienz - Hyponatriämie
Beginn 3. Lebens- monat	+++ Index 3,95	neg. Index -0,09	- Hepatosplenomegalie - ansonsten klinisch unauffällig

Tab. 32: Klinische und serologische Geburts- und Nachunter-
suchungsbefunde eines Kindes, das bei Geburt
im Herpes-simplex-IgM-Nachweis einen fraglich
positiven Index zeigte.
+++ - dreifach positiv.

	Mütter	Neugeborene
Gesamtzahl der untersuchten Seren	69	69
Zahl der Herpes-simplex-IgM-negativen Personen	67	69
IgM-negative Personen in %	97	100
Zahl der Herpes-simplex-IgM-positiven Personen	2	0
IgM-positive Personen in %	3	0
Geometrischer Mittelwert der negativen IgM-Extinktionen	0,37	0,28

Tab. 33: Vergleich der Herpes-simplex-Infektionsraten und der geometrischen Mittelwerte negativer Herpes-simplex-IgM-Extinktionen bei 69 Müttern und deren Kindern.

Mutter:

Kind

Antikörperbestimmung			Antikörperbestimmung		
Zeitpunkt der Ak-Bestimmung	HSV-IgG (ELISA)	HSV-IgM (ELISA)	Zeitpunkt der Ak-Bestimmung	HSV-IgG (ELISA)	HSV-IgM (ELISA)
2.postpartaler Tag	+++ Index 4,18	+ Index 1,07	Geburt (Nabelarterienblut)	+++ Index 4,81	neg.Index -0,17
3.postpartaler Monat	+++ Index 3,97	+ Index 1,15	3.Lebensmonat	+ Index 1,25	neg.Index -0,08
klin. Symptomatik			klin. Symptomatik		
Zeitpunkt der klin.Untersuchung			Zeitpunkt der klin. Untersuchung		
2.postpartaler Tag	unauffällig;	Rheumafaktoren negativ	Geburt	unauffällig,	3900 g, 40.Schwangerschaftswoche
3.postpartaler Monat	unauffällig		3.Lebensmonat	unauffällig,	5530 g;

Tab. 34: Antikörperbestimmungen und körperliche Untersuchungsbefunde von Fall 1:

Die 30-jährige Mutter, 1.para, gebar in der 40.Schwangerschaftswoche ein 3900 g schweres Mädchen. Am 2.postpartalen Tag war die Mutter

Herpes-simplex-IgM-positiv

+ = einfach positiv

+++ = dreifach positiv

Mutter

Kind

Antikörperbestimmung

Antikörperbestimmung

Zeitpunkt der Ak-Bestimmung	HSV-IgG (ELISA)	HSV-IgM (ELISA)	Zeitpunkt der Ak-Bestimmung	HSV IgG (ELISA)	HSV-IgM (ELISA)
2. postpartaler Tag	++ Index 2,37	+ Index 1,12*	Geburt (Nabelschnurblut)	+ Index 1,93	neg. Index 0,01
4. postpartaler Monat	-	-	4. Lebensmonat	neg. Index 0,57	-
Zeitpunkt der klin. Untersuchung	klin. Symptomatik	Zeitpunkt der klin. Untersuchung	klin. Symptomatik		
2. postpartaler Tag	unauffällig; Rheumafaktoren negativ	Geburt	unauffällig, 3490 g, 40. Schwangerschaftswoche		
4. postpartaler Monat	unauffällig	4. Lebensmonat	unauffällig		

Tab. 35: Antikörperbestimmungen und klinische Untersuchungsbefunde von Fall 2:

Die Mutter, eine 32-jährige I. para, gebar in der 40. Schwangerschaftswoche einen 3490 g. schweren Jungen. Am 2. postpartalen Tag war sie Herpes-simplex-IgM-positiv. *Gleichzeitig war die Serumprobe der Mutter auch im Zytoomegalie-IgM-Test positiv. + = einfach positiv; ++ = 2-fach positiv.

3.3 ZYTOMEGALIEVIRUS

3.3.1 Antikörperstatus der Mütter und Leihimmunität der Neugeborenen durch passiv übertragene Antikörper

Das Gesamtkollektiv der 302 Neugeborenen testeten wir nun mit dem indirekten ELISA-Verfahren auch hinsichtlich spezifischer Antikörper gegen das Zytomegalievirus.

Bei 62 Kindern bestanden klinische Symptome, die den Verdacht auf konnatale Zytomegalie nahelegten (Tab. 36).

44 % der 302 Kinder besaßen Antikörper der Klasse IgG gegen das Zytomegalievirus im Nabelschnurblut. Der geometrische Mittelwert aller positiven IgG-Indizes lag mit einem Wert von 1,95 relativ niedrig im Vergleich zu den IgG-Indizes gegen das Herpes-simplex-Virus. 37 % der Seren waren in einem Indexbereich zwischen 1 und 3 anzutreffen. Den Häufigkeitsgipfel der positiven Seren fanden wir bei Index 2.

Immerhin 56 % der Neugeborenen besaßen zum Zeitpunkt der Geburt keine spezifischen Antikörper gegen das Zytomegalievirus (Tab. 37; Abb. 10).

Bei 50 der 302 Kinder untersuchten wir am 2. postpartalen Tag auch die Mütter hinsichtlich spezifischer Zytomegalie-Antikörper: Während die mütterliche Durchseuchung 46 % betrug, konnten-positiv bei den dazugehörigen Neugeborenen nur in 44 % spezifische IgG-Antikörper nachgewiesen werden. Bei 1 Mutter-Kind-Serumpaar war die 29-jährige Mutter schwach seropositiv, während das zu Beginn der 38. Schwangerschaftswoche geborene Kind mit Petrusa 37. Schwangerschaftswoche seronegativ war.

Wie bereits bei Röteln- und Herpes-simplex-Antikörpern konnten wir auch bei plazentagängigen Zytomegalie-Antikörpern einen höheren geometrischen Mittelwert der positiven Indizes bei Neugeborenen (1,90) im Vergleich zu den Müttern (1,47) feststellen (Tab. 38).

Wir untersuchten nun bei 268 Neugeborenen und deren Müttern die Häufigkeit Zytomegalie-IgG-positiver Kinder in verschiedenen Altersgruppen von Müttern.

In Abhängigkeit von zunehmendem mütterlichen Alter stieg der prozentuale Anteil der seronegativen Neugeborenen an. Während in der Altersgruppe der 18 bis 20-jährigen Frauen nur 25 % der Kinder seropositiv waren, stieg dieser prozentuale Anteil auf 50 % bei einem mütterlichen Alter von 36 bis 40 Jahren an (Tab. 39; Abb. 11).

Von 30 Frühgeborenen, 22 Mangelgeborenen und 250 unauffälligen Reifgeborenen verglichen wir die Antikörperbefunde gegen das Zytomegalie-Virus.

Bei Früh- und Mangelgeborenen lag der Anteil von Zytomegalie-IgG-positiven Kindern mit 37 % bzw. 36 % unter dem Prozentsatz seropositiver Reifgeborener (45 %). Ebenso wiesen Früh- und Mangelgeborene (geometrischer Mittelwert positiver IgG-Indizes 1,86) niedrigere geometrische Mittelwerte an plazentagängigen Zytomegalie-Antikörpern auf als unauffällige Termingeborene, deren geometrischer Indexwert bei 2,05 lag (Tab. 40).

Der Seronegativität hinsichtlich Zytomegalie-IgG traf bei Frühgeborenen und small-for-date-babies häufig auch mit Seronegativität gegen andere teratogene Viren (Röteln-, Herpes-simplex- und Epstein-Barr-Virus) zusammen (Tab. 41; Tab. 42).

Außerdem fiel uns auf, daß bei vor der 37. Schwangerschaftswoche geborenen Kindern und small-for-date-babies im Vergleich zu den unauffälligen Termingeborenen die hochpositiven IgG-Spiegel gegen Zytomegalie-Viren fehlten. Den Häufigkeitsgipfel der positiven IgG-Indizes fanden wir jedoch bei allen Neugeborenen in der Höhe von Index 2 (Tab. 43; Abb. 12).

Wir verglichen nun zuletzt noch die IgG-Spiegel gegen das Zytomegalievirus bei Mutter und Kind:

Von den 50 serologisch untersuchten Mutter-Kind-Serumpaaren wurden die 21 Paare zum Vergleich herangezogen, die seropositiv waren und deren Kinder reif zur Welt kamen. Es ergab sich im Nabelschnurblut in 33 % ein höherer, in 67 % der gleiche und in keinem Fall ein niedrigerer IgG-Index als im mütterlichen Venenblut (Tab. 44).

Aufgrund der geringen Fallzahl konnten wir die Frühgeborenenresultate nicht zum Vergleich heranziehen.

Abschließend überprüften wir die 19 Frühgeborenen und 14 small-for-date-babies, die bei unserer Erstuntersuchung IgG- und IgM-negativ gegen Zytomegalieviren waren, mit dem Enzygnost^R Cytomegalie-Test von Behring. 2 Früh- und 2 Mangelgeborene waren nun IgG-positiv. Alle Neugeborenen waren jedoch im IgM-Test wiederum negativ (Tab. 45).

Demnach konnten wir bei 302 Neugeborenen keine konnatale Zytomegalie-Infektion feststellen.

Klinische Symptome	Häufigkeit
Hepatomegalie	3
Splenomegalie	1
Hämatologische Symptome	23
davon:	
Hyperbilirubinämie	4
Ikterus præcox	5
Ikterus prolongatus	1
Thrombopenie	3
Neugeborenenanämie	10
Neurologische Symptome	17
davon:	
Krampfneigung	2
Hypertonie	4
Hypotonie	8
Hirnblutung	2
Hydrozephalus	1
RDS	3
Petechien	5
Aszites	1
Einzelmißbildungen	9
(VSD, Polydaktylie, Bradyklinodaktylie, Lippen-Kiefer-Spalte, Analatresie, Hypospadie, Nierenzysten, 1 Nabel-schnurarterie)	
Gesamtzahl der klinischen Symptome	62

Tab. 36: Häufigkeit der auf konnatale Zytomegalieinfektion verdächtigen klinischen Symptome bei 302 Neugeborenen.

Zytomegalie-Virus IgG seronegativ		Zytomegalie-Virus-IgG seropositive Indizes						Gesamtkollektiv
		1	2	3	4	5	6	seropositiv gesamt
Anzahl der Neugeborenen	169	46	54	14	6	8	5	133
prozentuale Häufigkeit d. Neugeborenen	56	15	18	4	2	3	2	44
Geometrischer Mittelwert d. positiven Zy- tomegalie-Virus- IgG-Extinktionen	-	-	-	-	-	-	-	0,84
Geometrischer Mittelwert d. positiven Zy- tomegalie-Virus- IgG-Indizes	-	-	-	-	-	-	-	1,95

Tab. 37: Häufigkeit von Zytomegalie-Virus-IgG-seronegativen und -seropositiven Neugeborenen, Häufigkeitsverteilung der einzelnen seropositiven Indizes, geometrischer Mittelwert der positiven Extinktionen und Indizes bei 302 Neugeborenen.

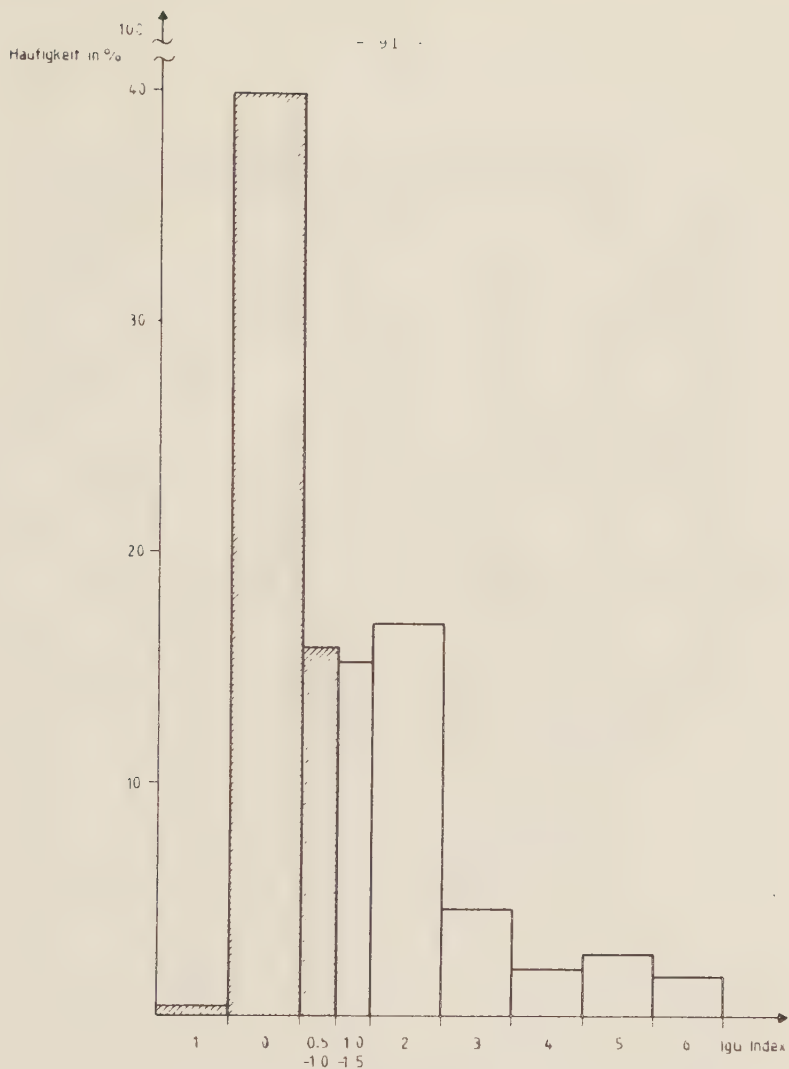


Abb. 10: Prozentuale Häufigkeitsverteilung von Zytomegalievirus-IgG-seronegativen und -positiven Indizes bei 302 Neugeborenen.

	Mütter	Neugeborene
Gesamtkollektiv	50	50
Anzahl der seronegati- ven Personen	27	28
seronegative Personen in %	54	56
Anzahl der seropositi- ven Personen	23	22
seropositive Personen in %	46	44
Geometrischer Mittelwert der positiven Extinktio- nen	0,68	0,72
geometrischer Mittelwert der positiven Indizes	1,47	1,90

Tab. 38: Vergleich mütterlicher und kindlicher Zytomegalie-Virus-IgG-Spiegel bei 50 Müttern und deren Neugeborenen: Gegenüberstellung von Seronegativität bzw. -positivität und Vergleich der geometrischen Mittelwerte positiver Extinktionen und Indizes.

Alter der Mutter in Jahren	Anzahl der Neugebore- nen	IgG gegen Zytomegalie-Virus			
		seronega- tiv	negativ %	seroposi- tiv	positiv %
18-20	12	9	75	3	25
21-25	45	27	60	18	40
26-30	108	59	55	49	45
31-35	71	42	59	29	41
36-40	28	14	50	14	50
41-44	4	2	50	2	50
Gesamt	268	153	57	115	43

Tab. 39: Untersuchung auf Antikörper der Klasse IgG gegen das Zytomegalie-Virus bei 268 Neugeborenen, deren Mütter aus verschiedenen Altersgruppen stammen.

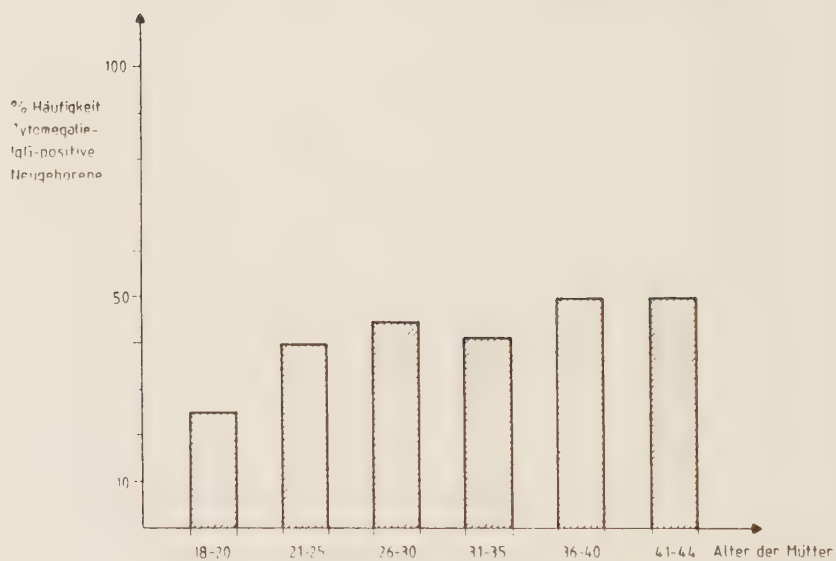


Abb. 11: Prozentuale Häufigkeit von Zytomegalie-Virus-IgG-positiven Neugeborenen bei Müttern aus verschiedenen Altersgruppen.

Geburtsbesonderheit	Anzahl der Neugebore- nen	IgG gegen CMV seronega- tiv	negativ %	seroposi- tiv	positiv %	geometri- scher Mit- telwert positiver Zytomegalie- Virus-IgG- Indizes	geometri- scher Mit- telwert positiver Zytomegalie- Virus-IgG- Indizes
Frühgeborene	30	19	63	11	37	1,86	0,75
reife Mangel- geborene	22	14	64	8	36	1,86	0,73
unauffällige Reifgeborene	250	137	55	113	45	2,05	0,86
Gesamtkollektiv	302	169	56	133	44	1,95	0,84

Tab. 40: Nachweis von Antikörpern der Klasse IgG gegen das Zytomegalie-Virus und geometrische Mittelwerte positiver Zytomegalie-Virus-IgG-Indizes und -Extinktionen im Vergleich bei Früh-, Mangel- und unauffälligen Keifgeborenen.

Schwanger- schafts- wochen	Anzahl der Früh- geborenen	klin. Symptomatik
28.	1	RDS, Hypertonie, Anämie
30.	2	Hepatomegalie, IgG neg. auch gegen Rötelnvirus, unauffällig, IgG neg. auch gegen Rötelnvirus.
31.	2	Frühmangelgeburt, Hypotonie, Sepsis, Ikterus præcox, Petechien, Aszites
32.	2	Thrombopenie Frühmangelgeburt, Hepatomegalie, Ikterus præcox
33.	1	Frühmangelgeburt, Anämie; IgG neg. auch gegen Rötelnvirus, HSV, EBV
34.	1	Hirnblutung, Sepsis
35.	2	-Frühmangelgeburt, Hypertonie, Polyglo- bulie, DIC, Sepsis, -Frühmangelgeburt; IgG neg. auch gegen Rötelnvirus, HSV;
36.	3	-Frühmangelgeburt, Hypotonie, Polyglobulie; -VSD, Hypotonie -Frühmangelgeburt;
37.	5	-Petechien, Hypotonie -unauffällig; IgG neg. auch gegen Rötelnvirus -unauffällig -unauffällig -Nierenzysten, IgG neg. auch gegen HSV.

Tab. 41: Klinische Symptomatik und serologische Besonderheiten
der 19 Zytomegalie-Virus-IgG-negativen Frühgeborenen
von insgesamt 30 serologisch untersuchten Frühgeborenen.
HSV= Herpes-simplex-Virus; EBV=Epstein-Barr-Virus

Schwanger- schafts- wochen	Anzahl d. Mangel- geborenen	klin. Symptomatik
38.	2	- 2410 g, unauffällig - 2460 g, unauffällig
39.	4	- 2400 g, unauffällig - 2490 g, unauffällig - 2450 g, unauffällig, IgG neg. auch gegen HSV - 2450 g, unauffällig
40.	5	- 2450 g unauffällig - 2480 g, unauffällig, IgG neg. auch gegen HSV - 2470 g, unauffällig - 2410 g, unauffällig, IgG neg. auch gegen HSV - 2490 g, unauffällig
41.	3	- 2450 g, unauffällig - 2430 g, unauffällig, IgG neg. auch gegen Rötelnvirus - 2330 g, unauffällig

Tab. 42: Klinische Symptomatik und serologische Besonder-
heiten der 14 Zytomegalie-Virus-IgG-negativen
Mangelgeborenen von insgesamt 22 serologisch
untersuchten Mangelgeborenen
HSV = Herpes-simplex-Virus

Zytomegalie-Virus (IgG seronegativ)		1	2	Zytomegalie-Virus-IgG positive Indizes									* Gesamtheit der untersuch- ten Neugebo- renen
				3	4	5	6	7	8	9	seropositiv gesamt		
prozentuale Häufigkeit d. Frühgeborenen	63 (19)	13 (4)	17 (5)	3 (1)	3 (1)	-	-	-	-	-	37 (11)	100 (30)	
prozentuale Häufigkeit d. Mangelgeborenen	64 (14)	14 (3)	14 (3)	9 (2)	-	-	-	-	-	-	36 (8)	100 (22)	
prozentuale Häufigkeit d. unauffälligen Reifgeborenen	55 (137)	15 (38)	18 (46)	4 (11)	2 (5)	3 (8)	2 (5)	-	-	-	45 (113)	100 (250)	

Tab. 43: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der positiven IgG-Indizes gegen das Zytomegalie-Virus im Vergleich bei 30 Früh-, 22 Mangel- und 250 unauffälligen Reifgeborenen. Anzahl der serologisch untersuchten Neugeborenen in Klammern.

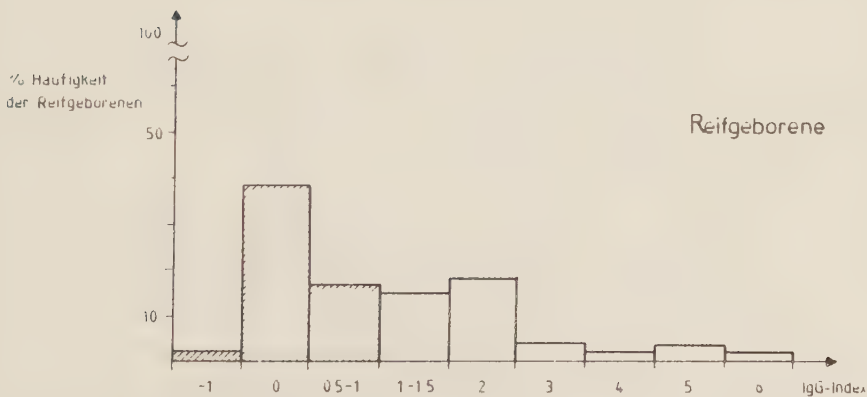
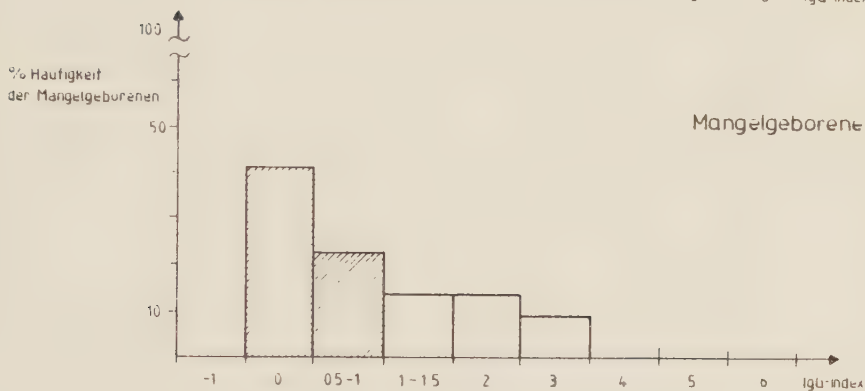
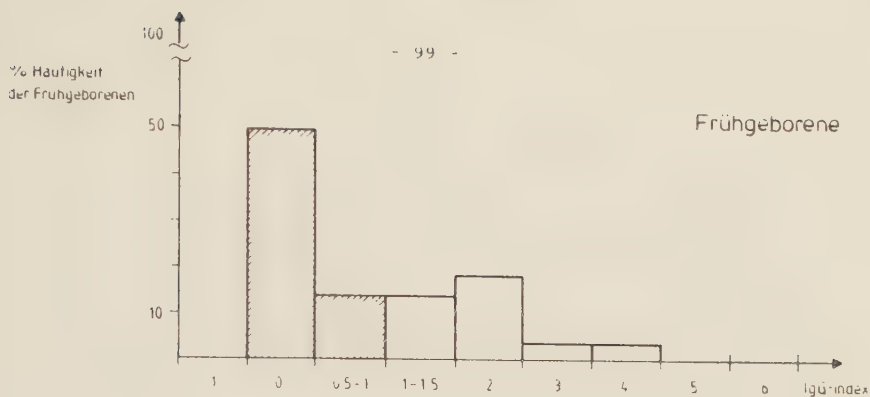


Abb. 12: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der IgG-Indizes gegen das Zytomegalie-Virus im Vergleich bei 30 Früh-, 22 Mangel- und 250 unauffälligen Reifgeborenen.

▨ negative Indizes □ positive Indizes

Anzahl der Serumpaare	% Serumpaare	$\bar{X}_E$	$\bar{X}_J$
Zytomegalie- Virus-IgG- Index	14	67	-
NS > V			
$(\bar{\Delta} E_{NS/V} < 0,1)$			
Zytomegalie- Virus-IgG- Index	7	33	0,17
NS > V			0,68
$(\bar{\Delta} E_{NS/V} > 0,1)$			
Zytomegalie- Virus-IgG- Index	0	0	-
NS < V			
$(\bar{\Delta} E_{NS/V} > 0,1)$			

Tab. 14: Vergleich der IgG-Antikörperspiegel gegen das Zytomegalie-Virus bei 21 reifen Neugeborenen und deren Müttern.

Es wurden von den 50 untersuchten Mutter-Kind-Serumpaaren die 21 Serumpaare verglichen, die Zytomegalie-Viren-IgG positiv waren, d.h. einen Index ≥ 1 aufwiesen, und deren Neugeborene reif zur Welt gekommen waren.

NS = Nabelschnurblut

V = mütterliches Venenblut vom 2.postpartalen Tag

$\bar{\Delta} E_{NS/V}$ = vom Photometer gemessene Extinktionsdifferenz zwischen NS und V

$\Delta I_{NS/V}$ = errechnete Indexdifferenz zwischen Nabelschnur- und Venenblut

$\bar{\Delta} E_L$ = Mittelwert der Extinktionsdifferenzen zwischen NS und V

$\bar{\Delta} I_L$ = Mittelwert der Indexdifferenz zwischen NS und V.

	Gesamtzahl der Neuge- borenen	Enzygnost ^R Cytomegalie Behring			
		IgG Test		IgM Test	
		serone- gativ	seroposi- tiv	serone- gativ	seroposi- tiv
Frühgeborene	19	17	2	19	0
Mangelgeborene	14	12	2	14	0

Tab. 45: Überprüfung von 19 Frühgeborenen und 14 Mangelgeborenen, die im Zytomegalie-Virus-IgG-Test negativ waren, mit Enzygnost^R Cytomegalie-Test von Behring.

3.3.2 Infektionshäufigkeit mit dem Zytomegalievirus

Nun bestimmten wir die Zytomegalie-Infektionsrate:

Alle Zytomegalie-Virus-IgG-positiven Kinder (169) und stichprobenhaft 57 IgG-negative, also insgesamt 226 Neugeborene, überprüften wir auf spezifische Zytomegalie-Antikörper der Klasse IgM. 225 davon hatten eindeutig negative IgM-Indizes. Der geometrische Mittelwert der negativen IgM-Extinktionen lag bei 0,28 (Tab. 46; Abb. 13).

Ein in der 27. Schwangerschaftswoche geborener Junge mit 860 g zeigte sowohl eine klinische Symptomatik, die den Verdacht auf konnatale Zytomegalie nahelegte, als auch einen fraglich positiven Zytomegalie-Virus-IgM-Index (1,00). Der IgG-Index war 1,52. Unauffällig war der Immunstatus hinsichtlich anderer teratogener Viren:

Pöbeln-IgG-Titer 1:16, - IgM-Index negativ; Herpes-simplex-IgG-Index 5,3, - IgM-Index negativ; Epstein-Barr-Virus-IgG-Titer 1:320, - IgM-Immunfluoreszenz negativ.

Bei der Nachuntersuchung im 6. Lebensmonat ergab sich jedoch ein überraschender Befund: Zwar war eine ausgeprägte neurologische Symptomatik mit Hydrozephalus und Tetraparese vorhanden, der Antikörperbefund sprach jedoch gegen eine konnatale Zytomegalie-Infektion. Zytomegalie-Virus-IgM war erwartungsgemäß negativ, jedoch fiel auch der ELISA-IgG-Test auf spezif. Antikörper gegen das Zytomegalie-Virus negativ aus. Einen intrauterinen Virusbefall des Feten konnten wir somit ausschließen (Tab. 47). Die Antikörperuntersuchungen hinsichtlich anderer teratogener Viren ergaben im 6. postpartalen Monat durchwegs negative Befunde.

4 Nabelschnurseren von klinisch auffälligen Neugeborenen, die im Zytomegalie-IgG-ELISA-Test einen hochpositiven Index zwischen 5,5 und 6 aufwiesen, wurden im Pettenkofer-Institut mit dem Enzygnost^R-Zytomegalie-Test von Behring auf spezifische Zytomegalie-Antikörper der Klasse IgM überprüft: Sowohl bei Verdünnung 1:160 als auch bei 1:40 ergab sich ein negativer Befund. Damit wurden unsere negativen ELISA-IgM-Ergebnisse bei allen 4 Seren bestätigt. Wir konnten daher auch bei diesen 4 Neugeborenen eine konnatale Zytomegalie ausschließen (Tab. 48).

Die im Zytomegalie-IgG-Test bereits überprüften 50 Mutter-Kind-Serumpaare testeten wir nun auch hinsichtlich spezifischer Zytomegalie-IgM-Antikörper:

Ebenfalls in Übereinstimmung mit den Ergebnissen bei Röteln und Herpes-simplex fanden wir einen höheren geometrischen Mittelwert der negativen Extinktionen spezifischer Zytomegalie-IgM-Antikörper bei den Müttern (0,39) im Vergleich zu den Kindern (0,28). Die Neugeborenen waren ohne Ausnahme IgM-negativ. Bei 2 Müttern ließ sich jedoch am 2.Tag post partum ein schwach positiver IgM-Wert ermitteln (Tab. 49).

Im 1. Fall brachte die 30-jährige Mutter, eine klinisch unauffällige I. para, nach 41 Schwangerschaftswochen einen gesunden, 4330 g schweren Jungen zur Welt.

Wir erhielten im Nabelschnurblut einen positiven Zytomegalie-Virus-IgG-Index von 1,33, jedoch einen negativen spezifischen IgM-Befund (Index 0,02). Bei der Mutter fanden wir am 2. postpartalen Tag einen etwas niedrigeren positiven IgG-Index (1,04) und einen positiven spezifischen IgM-Wert (Index 1,50). Die IgM-Tests hinsichtlich anderer teratogener Viren (Röteln-, Herpes-simplex- und Epstein-Barr-Viren) und die Rheumafaktorenbestimmung fielen negativ aus.

Im 4. Monat nach der Geburt war beim Kind der Zytomegalie-Virus-IgG-Index bereits ins Negative abgefallen (0,27). Offensichtlich war der Fetus in utero nicht infiziert worden (Tab. 50).

Die klinischen Befunde der 2. Zytomegalie-IgM-positiven Mutter und ihres Kindes wurden bereits im Fall 2 der Herpes-simplex-IgM-positiven Mutter erläutert:

Serologisch war die Mutter am 2. Tag post partum sowohl Zytomegalie-IgG- (Index 1,06) und IgM-positiv (Index 1,94) als auch Herpes-simplex-IgG- (Index 2,37) und -IgM-positiv (Index 1,12).

Das Neugeborene zeigte am Geburtstermin einen positiven Zytomegalie-IgG-Wert (Index 1,65), aber einen negativen IgM-Befund (Index-0,04). In der Nachuntersuchung im 4. Lebensmonat war der IgG-Index bereits negativ (0,05). Eine intrauterine Zytomegalie konnten wir demnach auch bei diesem Kind ausschließen (Tab. 51).

Zytomegalie-Virus-IgM-seronegative Indizes

Zytomegalie- Virus-IgM-se- ronegativ ge- samt	-0,4	-0,3	-0,2	-0,1	0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	Zytomega- lie-Virus- IgM-sero- positiv	Gesamt- kollek-
--	------	------	------	------	---	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	---	--------------------

Anzahl d. Neugebore- nen	226	1	5	33	85	56	30	10	2	-	2	-	-	-	1	0	226
prozentuale Häufigkeit d. Neugebore- nen	100	0,5	2	15	38	25	13	4	1	-	1	-	-	-	0,5	0	100
Geometri- scher Mittel- wert der neg. Zytomegalie- Virus-IgM- Extinktionen	0,28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tab. 46: Infektionsrate, Häufigkeitsverteilung Zytomegalie-Virus-IgM-negativer Indizes, geometri-
scher Mittelwert negativer Extinktionen bei 226 Neugeborenen.
Die 226 Kinder setzen sich aus den Zytomegalie-Virus-IgG-positiven Neugeborenen und aus
stichprobenhaft ausgewählten IgG-negativen Neugeborenen zusammen.

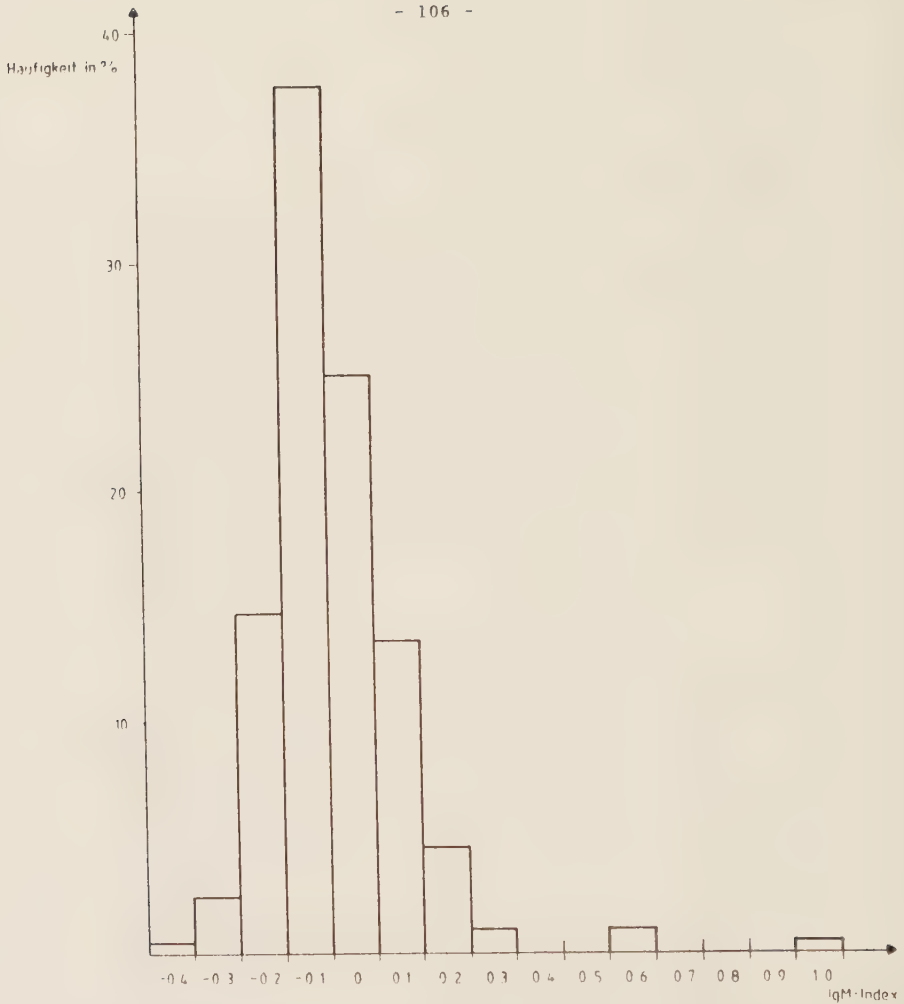


Abb. 13: Prozentuale Häufigkeitsverteilung von negativen Zytomegalie-Virus-IgM-Indizes bei 226 Neugeborenen. In die Untersuchung wurden alle Zytomegalie-Virus-IgG-positiven und stichprobenhaft auch IgG negative Neugeborene einbezogen.

Zeitpunkt der Ak-Be- stimmung d.klin.Un- tersuchung	Antikörperbestimmung		klin. Symptomatik
	Zytomegalie- Virus-IgG	Zytomegalie- Virus-IgM	
Geburt	+ ELISA-Index:	+ ELISA-Index:	- Frühgeburt 27.SSW,
(Nabel-	1,52	1,00	860 g
arterien-	KBR 1:32	fraglich posi-	- RDS; postpartale Asyhy-
blut)		tiv	xie, bronchopulmonale Dopplanie
			- intra-u. periventriku- läre Blutungen
			- Hydrocephalus
			- Strecktendenz der Beine
			- Amnioninfektionssyndrom mit Sepsis
			- Pneumothorax
			- Candida-Sepsis
			- Niereninsuffizienz bei Schockniere
			- Retinopathia prämat. II
			- offener Ductus arter- iosus
6. Lebens-	neg.ELISA-	neg.ELISA-	neurologische Symptomatik:
monat	Index	Index	- Tetraparese
	- 0,19	- 0,02	- Hydrozephalus

Tab. 47: Klinische und serologische Geburts- und Nachunter-
suchungsberichte eines Kindes, das bei Geburt im
Zytomegalie-Virus-IgM-Nachweistest einen fraglich
positiven Index zeigte.

KBR = Komplementbindungsreaktion,

+ = einfach positiv.

Serum- Nr.	Klinische Geburtsbefunde	Zytomegalie-Virus- IgG-Index	Enzygnost ^R Behring	Cytomegalie IgM-Test
			Serumverdünnungsstufen 1:40	1:160
4	38.SSW, unauffällig	+++ 5,51	negativ	negativ
215	39.SSW, unauffällig	+++ 5,86	negativ	negativ
222	41.SSW, unauffällig	+++ 5,84	negativ	negativ
281	40.SSW, unauffällig	+++ 5,81	negativ	negativ

Tab. 48: Überprüfung von 4 im Zytomegalie-Virus-IgG-Test hoch-
positiven Seren (Indizes zwischen 5,50 ud 6,00) mit
Enzygnost^R Cytomegalie Behring.

	Mütter	Neugeborene
Gesamtzahl der untersuchten Seren	50	50
Anzahl der Zytomegalie-Virus-IgM-negativen Personen	48	50
IgM-negative Personen in %	96	100
Anzahl der Zytomegalie-Virus-IgM-positiven Personen	2	0
IgM-positive Personen in %	4	0
Geometrischer Mittelwert der negativen IgM-Extinktionen	0,39	0,27

Tab. 49: Vergleich der Zytomegalie-Infektionsraten und der geometrischen Mittelwerte negativer Zytomegalie-Virus-IgM-Extinktionen bei 50 Müttern und deren Kindern.

Mutter

Kind

Antikörperbestimmung			Antikörperbestimmung		
Zeitpunkt der AK-Bestimmung	CMV-IgG	CMV-IgM	Zeitpunkt der AK-Bestimmung	CMV-IgG	CMV-IgM
2. postpartaler Tag	+ ELISA-Index 1,04 KBR 1:16	+ ELISA-Index 1,50	Geburt (Nabel- arterienblut)	+ ELISA-Index 1,33	neg. ELISA-Index 0,01
1. postpartaler Monat	-	-	4. Lebensmonat	neg. ELISA-Index 0,27	-
Zeitpunkt der klin. Untersu- chung	klin. Symptomatik		Zeitpunkt der klin. Untersu- chung	klin. Symptomatik	
2. postpartaler Tag	unauffällig	Rheumafaktoren negativ	Geburt	unauffällig, 4330 g, Schwangerschaftswoche	41. Schwanger-
1. postpartaler Monat	unauffällig		4. Lebensmonat	unauffällig	

Tab. 50: Antikörperbestimmungen und klinische Untersuchungsbefunde von Fall 1:

Die 30-jährige Mutter, I. para, gebar in der 41. Schwangerschaftswoche einen 4330 g schweren Jungen. Am 2. postpartalen Tag war die Mutter Zytomegalie-virus-IgM-positiv.

+ = einfach positiv; CMV = Zytomegalie-Virus

Antikörperbestimmung				Antikörperbestimmung	
Zeitpunkt der Ak-Bestimmung	CMV-IgG	CMV-IgM	Zeitpunkt der Ak-Bestimmung	CMV-IgG	CMV-IgM
2.postpartaler Tag KBR 1:16	+ ELISA-Index 1,06	+ ELISA-Index 1,94*	Geburt (Nabelarterienblut)	+ ELISA-Index 1,65	neg.ELISA-Index - 0,04
4.postpartaler Monat	-	-	4.Lebensmonat	neg.ELISA-Index 0,05	-
Zeitpunkt der klin.Untersuchung	klin. Symptomatik		Zeitpunkt der klin.Untersuchung	klin. Symptomatik	
2.postpartaler Tag	unauffällig;	Rheumafaktoren negativ	Geburt	unauffällig; 3490 g, 40.Schwangerschaftswoche	
4.postpartaler Monat	unauffällig		4.Lebensmonat	unauffällig	

Tab. 51: Antikörperbestimmungen und klinische Untersuchungsbefunde von Fall 2:

Die Mutter, eine 32-jährige 1. para, gebar in der 40.Schwangerschaftswoche einen 3490 g. schweren Jungen, am 2.postpartalen Tag war sie Zytomegalie-Virus-IgM-positiv.* Gleichzeitig war ihre Serumprobe auch im Herpes-Simplex-IgM-Test positiv.

+ = einfach positiv; CMV = Zytomegalie-Virus.

3.4 EPSTEIN-BARR-VIRUS

3.4.1 Antikörperstatus der Mütter und Leihimmunität der Neugeborenen durch passiv übertragene Antikörper

Aus dem Gesamtkollektiv von 302 Kindern untersuchten wir 119 Neugeborene auf spezifische Antikörper gegen das Epstein-Barr-Virus.

42 Kinder zeigten eine klinische Symptomatik, die mit einer konnatalen Epstein-Barr-Virus-Infektion vereinbar schien (Tab. 52).

In einer Immunfluoreszenz-Untersuchungsreihe zeigten sich 97 % der Neugeborenen IgG-positiv gegen Epstein-Barr-Viren. Der geometrische Mittelwert der positiven IgG-Titer war 1:102. Der Häufigkeitsgipfel positiver IgG-Titer lag bei 1:80, 76 % der Seren fanden wir in einem Titerbereich von 1:40 bis 1:160 (Tab. 53; Abb. 14).

In dieser Antikörperstudie gegen Epstein-Barr-Viren war kein Anstieg des IgG-positiven Anteils der Neugeborenen mit zunehmendem Alter der Mütter festzustellen; der prozentuale Anteil seropositiver Kinder schwankte in den verschiedenen Altersgruppen der Mütter zwischen 94 % und 100 % (Tab. 54; Abb. 15).

Der IgG-Immunstatus gegen Epstein-Barr-Viren wurde bei 20 Früh-, 10 Mangel- und 89 unauffälligen Reifgeborenen verglichen:

Der prozentuale Anteil seropositiver Neugeborener lag bei Früh- (95 %) und Mangelgeborenen (90 %) geringfügig niedriger als bei unauffälligen Reifgeborenen (98 %). Ebenso fanden wir bei Frühgeborenen einen etwas niedrigeren geometrischen Mittelwert positiver IgG-Titer (1:99) im Vergleich zu unauffälligen Reifgeborenen (1:104) (Tab. 55).

Aufgrund der geringen Fallzahl der seronegativen Früh- und Mangelgeborenen (ein 990 g schweres Frühgeborenes aus der 32. Schwangerschaftswoche, ein Mangelgeborenes mit 2500 g) konnte keine Aussage hinsichtlich klinischer und serologischer Besonderheiten getroffen werden. Das Frühgeborene war allerdings auch gegenüber Röteln-, Zytomegalie- und Herpes-simplex-Virus IgG-negativ.

Der Häufigkeitsgipfel Epstein-Barr-Virus-IgG-positiver Titer lag bei Früh-, Mangel- und unauffälligen Termin- geborenen bei 1:80. Aufgrund der niedrigen Fallzahl konnte bei Früh- und Mangelgeborenen über die Titer- verteilung keine Aussage getroffen werden. (Tab. 56; Abb. 16).

Klinische Symptome	Häufigkeit
Hepatomegalie	3
Splenomegalie	1
Hämatologische Symptome	19
davon:	
Hyperbilirubinämie	3
Ikterus præcox	4
Ikterus prolongatus	1
Thrombopenie	3
Neugeborenenanämie	8
Neurologische Symptome	11
davon:	
Krampfneigung	2
Hypertonie	3
Hypotonie	3
Hirnblutung	2
Hydrozephalus	1
RDS	2
Petechien	2
Aszites	1
Einzelmissbildungen (VSD, Lippen-Kiefer-Spalte, 1 Nabelschnurarterie)	3
Gesamtzahl der klinischen Symptome	42

Tab. 52: Häufigkeit der auf konnatale Epstein-Barr-Viren-Infektion verdächtigen klinischen Symptome bei 119 Neugeborenen.

Epstein-Barr-Virus-
IgG seronegativ

Epstein-Barr-Virus-IgG
seropositiv

Gesamtkollektiv

Epstein-Barr-Virus-IgG seronegativ	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	seropositiv gesamt	Gesamtkollektiv
Anzahl der Neugeborenen	4	3	1	16	53	21	17	4	115
									119

Prozent d. Häufigkeit d. Neugeborenen	3	2	1	13	45	18	14	3	97
									100

Geometrischer Mittelwert d. positiven Ep- stein-Barr- Virus-IgG-Ti- ter	-	-	-	-	-	-	-	-	1:102
									116

Tab. 33: Häufigkeit von Epstein-Barr-Virus-IgG-negativen und -positiven Neugeborenen,
Häufigkeitsverteilung der einzelnen seropositiven Titer, geometrischer Mittelwert
der positiven IgG-Titer bei 119 Neugeborenen.

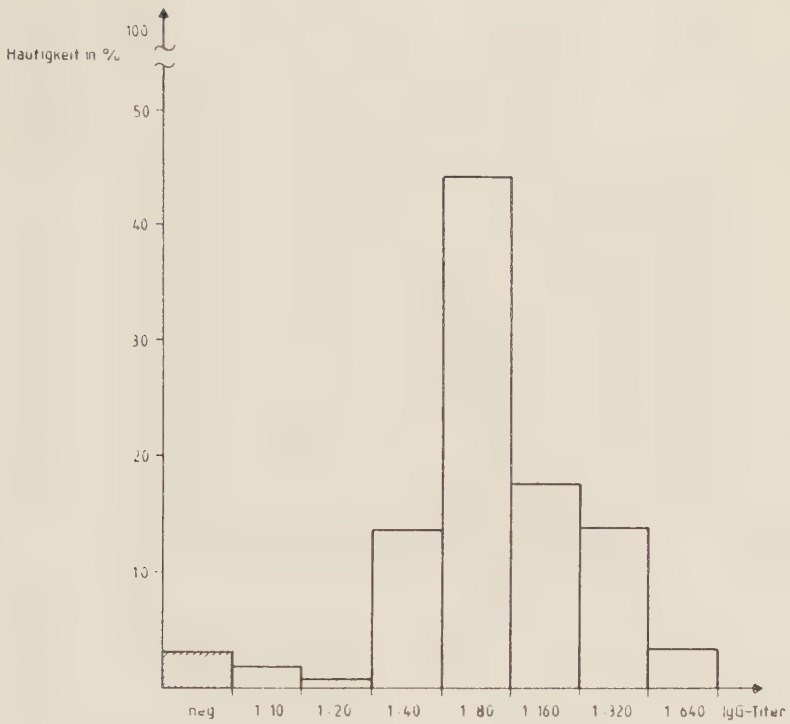


Abb. 14: Prozentuale Häufigkeitsverteilung von Epstein-Barr-Virus-IgG-Titern bei 119 Neugeborenen.

Alter der Mutter in Jahren	Anzahl der Neugebore- nen	IgG gegen EBV beim Neugeborenen			
		seronega- tiv	negativ %	seroposi- tiv	positiv %
18-20	5	0	0	5	100
21-25	17	1	6	16	94
26-30	35	2	6	33	94
31-35	25	1	4	24	96
36-40	7	0	0	7	100
41-44	1	0	0	1	100
Gesamt	90	4	4	86	96

Tab. 54: Untersuchung auf Antikörper der Klasse IgG gegen das Epstein-Barr-Virus bei 90 Neugeborenen, deren Mütter aus verschiedenen Altersgruppen stammen.

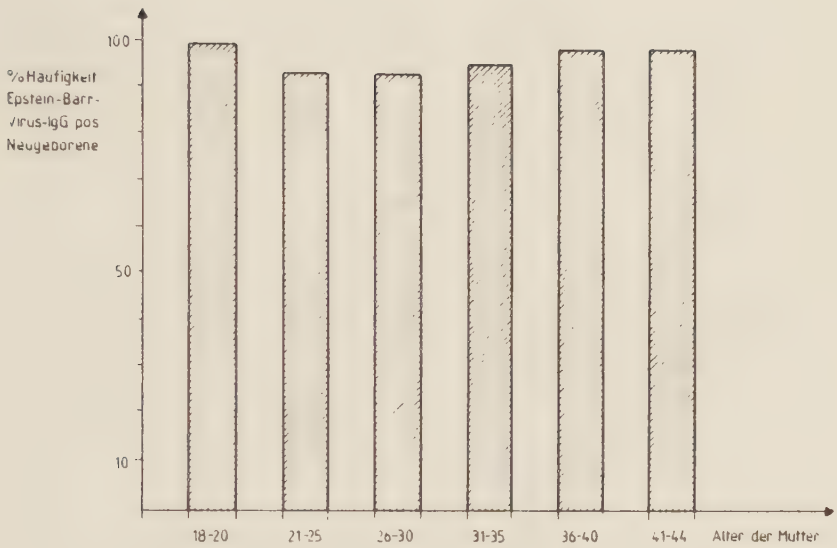


Abb. 15: Prozentuale Häufigkeit von Epstein-Barr-Virus-IgG-positiven Neugeborenen in Beziehung zum Alter der Mutter.

Epstein-Barr-Virus IgG negativ		Epstein-Barr-Virus-IgG seropositive Titer						% Gesamtheit der untersuchten Neu- geborenen
		1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	
prozentuale Häufigkeit d. Frühgeborenen	5 (1)	-	-	20 (4)	55 (11)	-	10 (2)	10 (20)
prozentuale Häufigkeit d. Mangelgebore- ner.	10 (1)	-	-	-	40 (4)	30 (3)	-	100 (10)
prozentuale Häufigkeit d. unauffälligen Keifgeborenen	2 (2)	3 (3)	1 (1)	13 (12)	44 (39)	20 (18)	15 (2)	100 (89)

Tab. 56: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der IgG-Titer gegen das Epstein-Barr-Virus im Vergleich bei 20 Früh-, 10 Mangel- und 89 unauffälligen Keifgeborenen.
Anzahl der serologisch untersuchten Neugeborenen in Klammern.

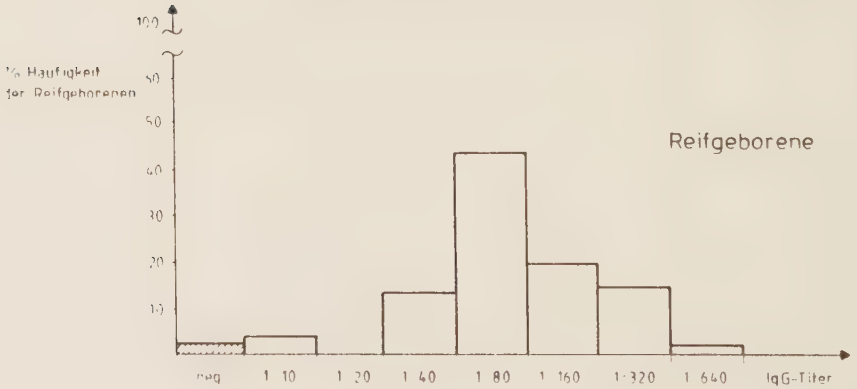
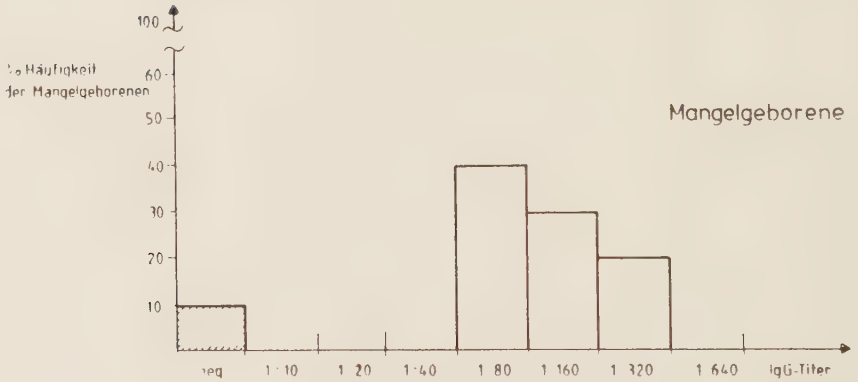
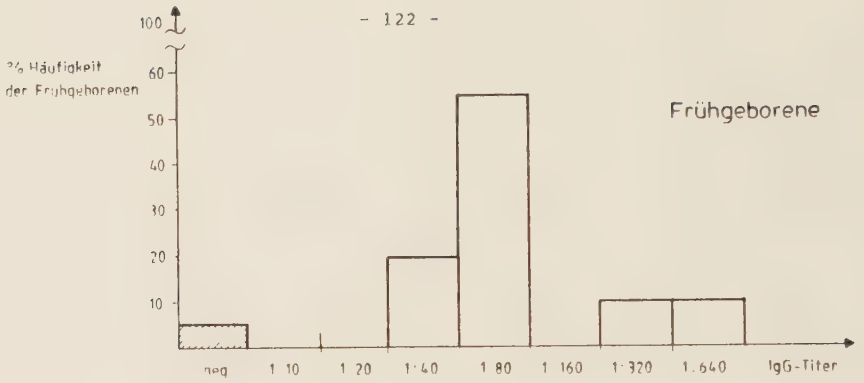


Abb. 16: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der IgG-Titer gegen das Epstein-Barr-Virus im Vergleich bei 20 Frühgeborenen, 10 Mangelgeborenen und 80 unauffälligen Reifgeborenen.

3.4.2 Infektionshäufigkeit mit dem Epstein-Barr-Virus

Einer IgM-Immunfluoreszenztestung gegen Epstein-Barr-Viren unterzogen wir nun die Seren, die einen spezifischen IgG-Titer $\geq 1:80$ aufwiesen, außerdem Seren, die von klinisch auffälligen Neugeborenen stammten, und stichprobenhaft IgG-negative Seren.

Wir konnten kein IgM-positives Serum, d.h. keine konnatale Epstein-Barr-Virus-Infektion finden (Tab. 57).

	Epstein-Barr- Virus-IgM- negativ	Epstein-Barr- Virus-IgM- positiv	Gesamtkollektiv
Anzahl der Neugeborenen	100	0	100
prozentuale Häufigkeit			
d. Neugeborenen	100	0	100

Tab. 57: Epstein-Barr-Virus-Infektionsrate bei 100 Neugeborenen.

Untersucht wurden die Kinder, deren Epstein-Barr-Virus-IgG-Titer $\geq 1:80$ war, alle klinisch auffälligen Neugeborenen und stichprobenhaft Kinder mit IgG-Titern $< 1:80$ aus dem Kollektiv der 119 Neugeborenen, die hinsichtlich Epstein-Barr-Viren-IgG getestet worden waren.

3.5 HEPATITIS B

Zuletzt führten wir bei 119 Neugeborenen einen ELISA-Direktnachweis von HBsAg durch.

33 dieser Kinder zeigten eine auffällige klinische Symptomatik (Tab. 58).

Wir konnten bei keinem der Neugeborenen HBs Antigen zum Zeitpunkt der Geburt nachweisen. Der geometrische Mittelpunkt der negativen ELISA-Extinktionen lag bei 0,21. Den Häufigkeitsgipfel der negativen Indizes fanden wir bei -0,1; 86 % der Seren hatten ELISA-Indizes zwischen -0,2 und 0 (Tab. 59; Abb. 17).

Klinische Symptome	Häufigkeit
Hepatomegalie	1
Splenomegalie	1
Hämatologische Symptome	14
davon:	
Hyperbilirubinämie	3
Ikterus präcox	3
Ikterus prolongatus	1
Thrombopenie	2
Neugeborenenanämie	5
Neurologische Symptome	12
davon:	
Krampfneigung	2
Hypertonie	3
Hypotonie	4
Hirnblutung	2
Hydrozephalus	1
RDS	2
Petechien	1
Aszites	1
Einzelmissbildungen	1
(Lippen-Kiefer-Spalte)	
Gesamtzahl der klinischen Symptome	33

Tab. 58: Häufigkeit der auf konnatale Hepatitis-B-Infektion verdächtigen klinischen Symptome bei 119 Neugeborenen.

HBsAg-negative Indizes										HBsAg positiv	Gesamtkollektiv
-0,4	-0,3	-0,2	-0,1	0	0,1	0,2	seronegativ gesamt				
Anzahl der Neugeborenen	1	2	25	50	10	11	2	119	0	119	
Prozentzahl											
Häufigkeit d. Neugeborenen	1	2	21	50	15	9	2	100	0	100	
geometrischer Mittelwert d. negativen HBsAg-Extink- tionen	-	-	-	-	-	-	-	0,21	-	-	

Tab. 59: Häufigkeit von HBsAg-negativen und -positiven Neugeborenen, Häufigkeitsverteilung der HBsAg-negativen Indizes, geometrischer Mittelwert der HBsAg-negativen Extinktionen.

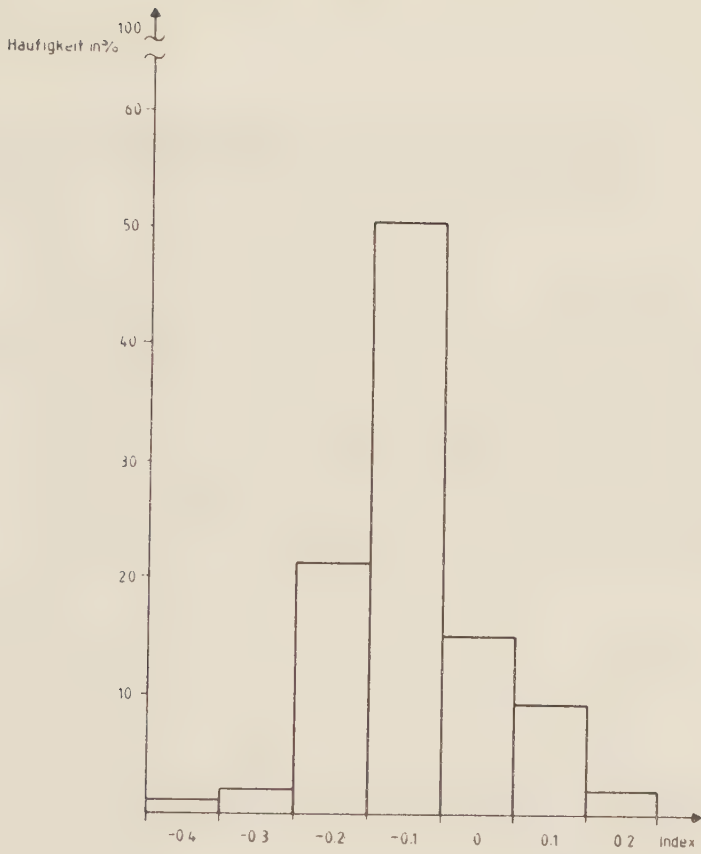


Abb.. 17: Häufigkeitsverteilung HBsAg-negativer Indizes bei 119 Neugeborenen.

3.6 GLEICHZEITIG VORHANDENE LEIHIMMUNITÄT GEGEN RÖTELNVIRUS, HERPES-SIMPLEX-, ZYTOMEGALIE- UND EPSTEIN-BARR-VIRUS

Zusammenfassend untersuchten wir, wie häufig Neugeborene gegen Röteln-, Herpes-simplex-, Zytomegalie- und Epstein-Barr-Viren gleichzeitig plazentagängige IgG-Antikörper bei der Geburt besitzen:

Bei immerhin 41 % der 119 serologisch getesteten Neugeborenen fanden wir IgG-Antikörper gegen alle 4 genannten teratogenen Viren. Weitere 47 % waren gegen 3 dieser Virusarten seropositiv. Nur 1 % der Neugeborenen besaß gegen keine der 4 Virusarten Antikörper der Klasse IgG (Tab. 60; Abb. 18).

gleichzeitiges Vorhanden- Anzahl der IgG pos. % Häufigkeit
sein von Antikörpern gegen Neugeborenen

Rötelnvirus / CMV/HSV/EBV	49	41
Rötelnvirus/HSV/EBV	43	36
Rötelnvirus/CMV/EBV	9	8
Rötelnvirus/CMV/HSV	2	2
CMV/HSV/EBV	1	1
Rötelnvirus/EBV	6	5
Rötelnvirus/HSV	1	1
HSV/EBV	6	5
EBV ausschließlich	1	1
keine der 4 Virusarten	1	1
Gesamtkollektiv	119	100

Tab. 60. Häufigkeit des gleichzeitigen Vorkommens von Antikörpern der Klasse IgG gegen 4 verschiedene teratogene Viren bei 119 Neugeborenen.

CMV = Zytomegalie-Virus

HSV = Herpes-simplex-Virus

EBV = Epstein-Barr-Virus

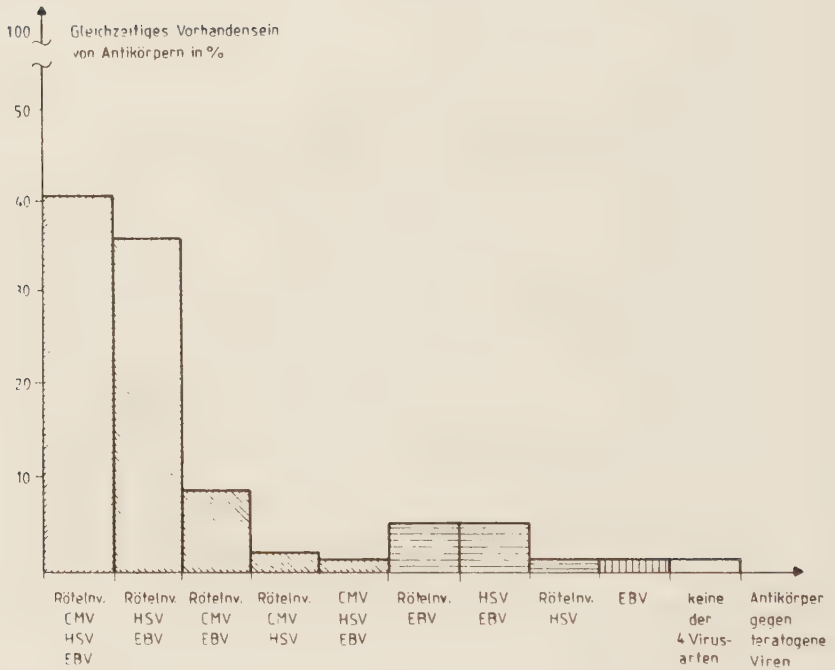


Abb. 18: Gleichzeitiges Vorkommen von Antikörpern der Klasse IgG gegen Rötelnvirus, Zytomegalie-Virus (CMV), Herpes-simplex-Virus (HSV), Epstein-Barr-Virus (EBV) in 3 bei 119 Neugeborenen.

4. DISKUSSION

4.1 TRANSPLAZENTAR ÜBERTRAGENE ANTIKÖRPER DER KLASSE IgG BEI NEUGEBORENE

Der Nachweis von spezifischen Antikörpern der Klasse IgG bei Neugeborenen ist meist auf eine transplazentare Übertragung von mütterlichen Antikörpern in utero zurückzuführen. In seltenen Fällen kann es sich jedoch auch um Antikörper handeln, die der Föt als Immunantwort auf eine intrauterine Infektion selbst synthetisierte.

Da wir in unserer Studie bei den 302 serologisch untersuchten Neugeborenen eine konnatale Infektion mit Röteln-, Herpes-simplex-, Zytomegalie- und Epstein-Barr-Viren ausschließen konnten, handelt es sich bei den von uns nachgewiesenen spezifischen IgG-Werten um transplazentär übertragene mütterliche Antikörper. Wir können daher auf den Durchseuchungsgrad mit verschiedenen Viren bei Schwangeren rückschließen.

Eine Röteln-Durchseuchungsstudie von 1969 gibt für Neugeborene 88 % Seropositivität an (21). Wir fanden jedoch in einem Untersuchungszeitraum von November 1982 bis Februar 1983 95 % seropositive Neugeborene. Der Anstieg bei Geburt seropositiver Kinder zwischen 1969 und 1982 ist vermutlich auf die Zunahme von Rötelnimpfungen bei jungen Mädchen zurückzuführen; dadurch erhöhte sich auch die Häufigkeit transplazentär übertragener Rötelnantikörper. Trotz Zunahme der Rötelnimpfungen wiesen 2 % der Neugeborenen IgG-Titer um 1:8 auf: Hier bestand wohl keine ausreichende Rötelnimmunität der Mutter. In vielen Fällen dürfte ein unzureichender Impferfolg die Ursache für diese niedrigen Titer sein.

Immerhin 5% der Kinder waren bei Geburt Röteln-IgG-negativ: Hier war kein Schutz vor einer mütterlichen Rötelninfektion während der Schwangerschaft gegeben; auch der Nestschutz des Neugeborenen fehlte.

Auch die Durchseuchungsrate von Herpes-simplex liegt relativ hoch: Vestergaard und Rune fanden bei einer Durchseuchungsstudie der Bevölkerung industrieller Länder 1980 bei 88 % der untersuchten Personen IgG-Antikörper gegen Herpes-simplex (76). In unserer Studie betrug die Seropositivität bei Neugeborenen 87 %; dieser Wert gibt die Durchseuchungsrate der Schwangeren an. Sie stimmt mit dem Ergebnis von Vestergaards Studie überein. Auch der geometrische Mittelwert positiver Herpes-simplex IgG-Indizes bei Neugeborenen lag mit 4,5 sehr hoch; dies bedeutet, daß bei der Mutter gegen das Herpes-simplex-Virus sehr hohe Antikörperspiegel aufgebaut wurden. Dennoch können auch große Mengen diaplazentar übertragener mütterlicher Antikörper weder den Virusübertritt durch die Plazenta in den Feten, d.h. eine konnatale Infektion, bei einem mütterlichen Herpesrezidiv noch einen günstigeren kindlichen Krankheitsverlauf bewirken (79).

Wesentlich niedrigere Durchseuchungsraten sind in der Literatur für Zytomegalie zu finden. Da die Durchseuchung mit diesem Virus von sozioökonomischen und kulturellen Gegebenheiten einer Population abhängt, muß die entsprechende Vergleichsbevölkerung gewählt werden (96): Peller und Goetz fanden in einer deutschen Studie 60 % seropositive Neugeborene, eine kanadische Studie konnte dagegen nur bei 34 % neugeborener Kinder Zytomegalie-IgG-Antikörper ermitteln, eine andere deutsche Studie

bei 49 % der Schwangeren (58; 19; 5). Ebenso müssen geschlechtsspezifische Unterschiede in der Durchseuchung berücksichtigt werden, da Panjvani und Hanshaw bei erwachsenen Frauen, die für die entsprechenden Übertragungstiter der Neugeborenen verantwortlich sind, eine höhere Durchseuchung (44 %) als bei gleichaltrigen Männern (41 %) fanden (55): Unsere Studie stimmt mit dem von Panjvani und Hanshaw für erwachsene Frauen ermittelten Durchseuchungsgrad überein.

Gegen das Zytomegalievirus werden, wie der geometrische Mittelwert der positiven IgG-Indizes (1,9) zeigt, wesentlich niedrigere Antikörperspiegel aufgebaut als gegen Herpes-simplex-Viren. Jedoch bietet die mütterliche humorale Immunität gegen das Zytomegalievirus, wie auch beim Herpes-simplex-Virus bekannt ist, keinen Schutz gegen einen Virusbefall des Feten in utero (68).

Wie bei Röteln ließ sich auch hinsichtlich Epstein-Barr-Viren in den letzten zwei Jahrzehnten ein Anstieg der Durchseuchung feststellen: In einer Studie von 1959 bis 1965 waren 91 % der schwangeren Frauen IgG-positiv gegenüber Epstein-Barr-Viren, während es 1980/81 bereits 99 % der Schwangeren waren (23). In unserer Studie 1982/83 konnten wir in 97 % Seropositivität bei den Neugeborenen finden. Da wir eine konnatale Epstein-Barr-Virus-Infektion ausschließen konnten, handelt es sich um mütterliche transplazentar übertragene Antikörper. Evans und Niederman sehen als Grund für dieses Ansteigen der Durchseuchung ein sich änderndes Sexualleben in der Bevölkerung, da das Epstein-Barr-Virus durch Intimkontakte übertragen wird (22). Ob allerdings die mütterliche Immunität gegen das Epstein-Barr-Virus dem Feten Schutz vor konnataler Infektion gewährt, ist bis jetzt ungeklärt.

Der in unserer Studie festgestellte geometrische Mittelwert positiver IgG-Titer (1:102) lag niedriger als der von Fleisher und Bolognese errechnete Wert 1:279 (24).

Zusammenfassend läßt sich folgendes feststellen: Bei immerhin 41 % aller Neugeborenen konnten wir Antikörper der Klasse IgG gegen Röteln-, Herpes-simplex-, Zytomegalie- und Epstein-Barr-Viren gleichzeitig nachweisen. Bei weiteren 47 % waren gegen 3 dieser Viren spezifische IgG-Antikörper vorhanden. Da wir in allen Fällen eine konnatale Virusinfektion ausschlossen, handelte es sich um transplazentar übertragene, mütterliche Antikörper. Dies läßt auf eine hohe Durchseuchung Schwangerer mit den genannten teratogenen Viren schließen.

4.2 VERGLEICH VON IgGANTIKÖRPERSPIEGELN VON MUTTER UND KIND

Beim Vergleich der IgG-Antikörperspiegel von Mutter und Kind fanden wir bei der Herpes-simplex-Antikörperserologie übereinstimmende Seropositätsergebnisse. Bei Röteln- und Zytomegalieantikörperbestimmungen konnten wir bei jeweils einem Mutter-Kind-Serumpaar zwar eine seropositive Mutter, jedoch ein seronegatives Neugeborenes feststellen. In beiden Fällen waren die Mütter nur sehr schwach IgG-positiv (Röteln-IgG-Titer 1:8; Zytomegalie-IgG-Index 1,12). Wir vermuteten daher, daß der transplazentar übergetretene IgG-Spiegel im Neugeborenen aufgrund des niedrigen IgG-Wertes der Mutter unter der Nachweisgrenze im Hämaagglutinationshemmtest bzw. ELISA lag. Deshalb erhielten wir negative IgG-Ergebnisse der Neugeborenen.

Wir konnten beim Vergleich der geometrischen Mittelwerte positiver Röteln-, Herpes-simplex- und Zytomegalievirus-IgG-Ergebnisse von Mutter und Kind eine für die Antikörper gegen alle 3 untersuchten teratogenen Viren geltende Aussage treffen: Der spezifische IgG-Mittelwert der Mutter lag durchwegs niedriger als der des Neugeborenen. Diese Ergebnisse stimmen mit den Aussagen von 2 Antikörpervergleichsstudien von Mutter und Kind überein: Joli und Mitarbeiter hatten für Röteln-IgG-Antikörper und Antoniadis und Jordanski für Zytomegalie-IgG-Antikörper ähnliche Ergebnisse ermittelt (39; 5). Es handelt sich offenbar nicht nur im einen einfachen transplazentaren Antikörperaustausch zwischen Mutter und Fetus, sondern es findet eine Antikörperanreicherung im kindlichen Organismus statt. Die gleiche Tendenz zeigte sich in unserer Studie auch für spezifische Antikörper der Klasse IgG gegen das Herpes-simplex-Virus.

Auch hinsichtlich des prozentualen Anteils seropositiver Neugeborener in verschiedenen Altersgruppen der Mütter ergaben sich in unserer Studie meist übereinstimmende Werte mit aus der Literatur bekannten Ergebnissen: Eife und Vogt stellten in einer Röteln-IgG-Untersuchung der weiblichen Bevölkerung zwischen dem 15. und 40. Lebensjahr statistisch nicht signifikante Durchseuchungsschwankungen zwischen 88 % und 95 % fest, d.h. die prozentuale Durchseuchung steigt ab dem 15. Lebensjahr nicht mehr an (17). Der Anteil seropositiver Neugeborener schwankte in unserer Studie zwischen 92 % und 96 % bei einem mütterlichen Alter zwischen 18 und 40 Lebensjahren. Da wir ein konnatales Rötelnsyndrom ausschlossen, repräsentieren unsere Werte gleichzeitig die Durchseuchung

Schwangerer in verschiedenen Altersgruppen.

In einer Herpes-simplex-Durchseuchungsstudie von Prakash und Seht schwankt bei Neugeborenen die Herpes-simplex-Seropositivität in Abhängigkeit vom Alter der Mütter (16. bis 50. Lebensjahr) statistisch nicht signifikant zwischen 63 % und 70 % (59). Demnach steigt die Durchseuchung Schwangerer mit zunehmendem Lebensalter nicht mehr an. Wir konnten hingegen einen Anstieg der kindlichen Seropositivität in Abhängigkeit vom ansteigenden Alter der Mütter erkennen: Bei Schwangeren zwischen 18 und 20 Jahren waren nur 83 % der Neugeborenen Herpes-simplex-IgG-positiv, bei einem mütterlichen Lebensalter zwischen 41 und 44 Jahren hingegen 100 %. Wir verwendeten für den Antikörpernachweis die indirekte ELISA-Methode, die als sensitiver gilt als die indirekte Hämagglutination, mit der Prakash und Seth ihre Studie durchführten. Es wäre denkbar, daß wir dadurch auch sehr niedrige, von der Mutter auf das Kind übertragene Antikörperspiegel erfassen konnten. Gerade niedrige Antikörperspiegel dürften jedoch bei älteren Müttern häufiger vorkommen als bei jüngeren; denn die bei früher Erstinfektion aufgebauten IgG-Spiegel sinken mit zunehmendem Alter wohl wieder gering ab (21).

Der prozentuale Anteil Zytomegalie-IgG-positiver Neugeborener nahm in unserer Studie mit zunehmendem Alter der Mütter von 25 % auf 50 % zu. Dies stimmt mit den aus der Literatur bekannten Ergebnissen überein:

Nach einer Studie von Feller und Goetz finden in den ersten Lebensjahren, nachdem die mütterlichen Antikörper abgebaut sind, nur geringe serologische Veränderungen statt. Im Alter zwischen 10 und 40 Jahren erfolgt jedoch

ein rascher Durchseuchungsanstieg, der bei den älter als 40-jährigen Personen 57 % erreicht (58). Dies bedeutet, daß in den westlichen Ländern die Zytomegalie-Primärinfektionen meist erst in der Jugend und im frühen Erwachsenenalter vorkommen (4; 70). Auch Embil und Mitarbeiter fanden bei Müttern unter 20 Jahren 32 % seropositive Neugeborene, bei den über 35-jährigen Frauen dagegen 59 % seropositive Kinder (19).

Wie Röteln so ist auch die Primärinfektion mit dem Epstein-Barr-Virus eine Erkrankung der frühen Kindheit, die im allgemeinen jedoch asymptomatisch oder mit geringer klinischer Symptomatik verläuft (43). Dies bestätigten Fleisher und Bolognese in einer Untersuchung an 1386 Schwangeren verschiedenen Alters: Sie konnten keinen Durchseuchungsanstieg im gebärfähigen Alter erkennen. Die mütterliche Seropositivität gegenüber Epstein-Barr-Viren schwankte geringfügig um 99 % (23). Aus den von der Mutter übertragenen plazentagängigen Epstein-Barr-Antikörpern ließ sich auch in unserer Studie kein Anstieg der kindlichen Seropositivität mit zunehmendem Alter der Mutter erkennen.

4.3 VERGLEICH PLAZENTAGÄNGIGER ANTIKÖRPERSPIEGEL BEI FRÜH-, MANGEL- UND UNAUFFÄLLIGEN REIFGEBORENEN

Beim Vergleich der IgG-Antikörperspiegel gegen Röteln-, Herpes-simplex-, Zytomegalie- und Epstein-Barr-Viren konnten wir erkennen: Frühgeborene waren im Vergleich zu unauffälligen Reifgeborenen in einem geringeren Prozentsatz IgG-positiv gegenüber allen 4 genannten

teratogenen Viren. Die geometrischen Mittelwerte der IgG-Spiegel gegen diese Viren lagen bei Frühgeborenen ebenfalls niedriger als bei Reifgeborenen. Außerdem konnten wir bei den Frühgeborenen, die gegen eine der genannten Virusarten IgG-negativ waren, auffällig häufig auch Seronegativität gegenüber den anderen untersuchten Virusarten feststellen. Gegen Röteln-, Herpes-simplex- und Zytomegalie-Viren fehlten bei den Frühgeborenen im Gegensatz zu den reifen Termingeborenen die hochpositiven IgG-Werte.

Bei den small-for-date-babies war ebenfalls im Vergleich zu den unauffälligen Reifgeborenen ein prozentual geringerer Anteil der Kinder IgG-positiv gegenüber den 4 getesteten Virusarten. Die geometrischen Mittelwerte der IgG-Spiegel gegen Röteln-, Herpes-simplex- und Epstein-Barr-Viren lagen bei den Mangelgeborenen dagegen höher als bei unauffälligen Termingeborenen. Lediglich der geometrische Mittelwert der positiven Zytomegalie-IgG-Indizes war bei den small-for-date-babies niedriger im Vergleich zu den unauffälligen Reifgeborenen. Wie bei den Frühgeborenen, so fehlten auch bei den untergewichtigen Termingeborenen die hochpositiven IgG-Werte gegen alle 4 untersuchten Virusarten.

Ähnliches konnten wir auch bei einem Vergleich mütterlicher und kindlicher IgG-Spiegel gegen Röteln-, Herpes-simplex- und Zytomegalie-Viren bei Früh- und Reifgeborenen erkennen:

44 % der Reifgeborenen hatten Röteln-IgG-Titer, die um ein bis zwei Titerstufen höher lagen als die Titer im Serum der Mütter. Joli und Mitarbeiter fanden in 30 % höhere Titerwerte beim Neugeborenen (39). Die Frühgeborenen zeigten im Gegensatz dazu in keinem Fall einen höheren Titer des Nabelschnurblutes im Vergleich zum mütterlichen Serum.

Die Herpes-simplex-IgG-Spiegel waren bei reifen Neugeborenen in 51 %, bei Frühgeborenen nur in 37 % höher als im Venenblut ihrer Mütter. Einen Vergleichswert in der Literatur konnten wir nicht finden.

Ebenso lagen die Zytomegalie-IgG-Indizes bei Reifgeborenen in 33 % höher als bei ihren Müttern. Antoniadis und Jordanski erhielten in 27 % bei Reifgeborenen einen im Vergleich zu den Müttern höheren IgG-Spiegel in einer Zytomegalie-Antikörpervergleichsstudie (5). Aufgrund der geringen Fallzahl konnten wir bei den Frühgeborenen hierzu keine Aussage treffen.

Die höheren IgG-Spiegel bei Neugeborenen im Vergleich zu den Müttern weisen auf eine Anreicherung von plazentagängigen IgG-Antikörpern im Feten hin. Möglicherweise sind die bei Frühgeborenen gegenüber reifen Neugeborenen insgesamt niedrigeren IgG-Antikörperwerte darauf zurückzuführen, daß die IgG-Anreicherung im Ungeborenen erst gegen Ende der Schwangerschaft in vollem Umfang auftritt. Bei einem niedrigen IgG-Titer der Mutter könnte daher der übertragene IgG-Spiegel des Frühgeborenen manchmal unterhalb der Nachweisgrenze in den verwendeten Testmethoden gelegen sein.

Die auch bei den Mangelgeborenen teilweise niedrigeren IgG-Werte im Vergleich zu unauffälligen Reifgeborenen könnten durch eine Plazentainsuffizienz bedingt sein, durch die auch der diaplazentare IgG-Austausch gestört ist.

Wir fanden jedoch hierzu keine entsprechende Literaturstelle.

4.4 KONNATALE VIRUSINFEKTIONEN

Wir konnten bei den 302 serologisch untersuchten Neugeborenen keine konnatale Virusinfektion durch Röteln-, Herpes-simplex-, Zytomegalie-, Epstein-Barr-Viren und HBsAntigen finden.

Ein konnatales Rötelnsyndrom dürfte in einer Häufigkeit von 1:5000 Geburten vorkommen (42). Obwohl die klinische Symptomatik in einigen Fällen den Verdacht auf eine pränatale Rötelninfektion aufkommen ließ, konnten wir diese durch die eindeutig negativen Röteln-IgM-Werte der Neugeborenen weitgehend ausschließen.

Ebenso war eine konnatale Epstein-Barr-Virus-Infektion primär ausgeschlossen: Die von uns auf spezifische IgM-Antikörper gegen Epstein-Barr-Viren getesteten Seren waren eindeutig negativ.

Allerdings schließt wie bereits einschränkend erwähnt wurde, der negative Befund im spezifischen IgM-Test eine konnatale Virusinfektion nicht mit absoluter Sicherheit aus, wohl aber mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit (75; 73; 11).

Eine intrauterine Zytomegalieinfektion tritt mit einer Häufigkeit zwischen 0,2 % und 2,3 % aller Geburten in Abhängigkeit von den sozioökonomischen und kulturellen Gegebenheiten einer Population und der sozialen Schichtzugehörigkeit der Schwangeren auf (10; 67).

Bei einem Frühgeborenen unserer Studie bestand zunächst aufgrund der klinischen Symptomatik und wegen des schwach positiven Zytomegalie-IgM-Befundes und des positiven IgG-Wertes Verdacht auf eine intrauterine Infektion mit Zytomegalieviren. Bei der Nachuntersuchung im 6. Lebensmonat waren jedoch spezifische IgM- und IgG-Werte negativ. Der negative IgM-Befund 6 Monate nach der Geburt wäre allerdings mit einer konnatalen Zytomegalie vereinbar gewesen, da die vom Feten gebildeten spezifischen IgM-Antikörper nach etwa 4 Lebensmonaten nicht mehr nachweisbar sind (57). Bei einer pränatalen Zytomegalieinfektion persistieren jedoch die hohen IgG-Spiegel bei Geburt über Jahre hinweg unverändert (69). Da der spezifische IgG-Befund gegen Zytomegalieviren unseres Neugeborenen nach 6 Lebensmonaten negativ war, konnten wir eine intrauterine Infektion ausschließen. Es handelte sich um diaplazentar übertragene mütterliche spezifische IgG-Antikörper, die nach 4 bis spätestens 6 Monaten postpartal eliminiert sind (58). Da gegen andere teratogene Viren keine spezifischen IgM-Antikörper nachgewiesen werden konnten, ist eine Kreuzreaktion ausgeschlossen.

Mit einer Häufigkeit von 1:7500 tritt eine konnatale Herpes-simplex-Infektion auf (45).

Ein Spätgeborenes in unserer Studie hatte bei Geburt einen fraglich positiven Herpes-simplex-IgM- und einen hochpositiven IgG-Befund. Aufgrund der Nachuntersuchung im 3. postpartalen Monat kommt jedoch auch hier eine konnatale Infektion nicht in Frage, da der spezifische IgM-Wert negativ war und der spezifische IgG-Index stark abgefallen war. Es handelte sich um transplazentar übertragene mütterliche Herpes-simplex-IgG, die im 3. Lebens-

monat bereits teilweise abgebaut waren. Eine Kreuzreaktion mit anderen spezifischen IgM-Antikörpern war nicht möglich, da die IgM-Befunde gegen andere teratogene Viren negativ waren.

Obwohl die klinischen Befunde einiger Neugeborener mit Hepatomegalie, Aszites und neurologischen Symptomen uns an eine intrauterine Hepatitis B denken ließen, konnten wir in keinem Fall HBsAntigen nachweisen (3). Man muß allerdings hinzufügen, daß dies eine konnatale HBsAg-Infektion nicht absolut sicher ausschließt (61).

4.5 MÜTTERLICHE REINFEKTIONEN WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT

Neben den Primärinfektionen der Mutter mit teratogenen Viren in der Schwangerschaft stellen auch Reinfektionen eine Gefahr für den Feten dar: Sie verlaufen bei der Mutter meist inapparent.

Bei 2 Müttern unserer Studie konnten wir eine klinisch inapparente Rötelnreinfektion während der Schwangerschaft feststellen: Meist treten diese Reinfektionen bei gegen Röteln geimpften Personen auf. Diese beiden Mütter hatten ihre Immunität jedoch auf natürlichem Wege erworben. Wir konnten sowohl einen starken Röteln-IgG-Anstieg während der Schwangerschaft als auch ein schwach positives Röteln-IgM-Ergebnis feststellen.

Beide Neugeborenen waren jedoch wohl nicht in utero infiziert worden:

Sie zeigten zwar den hohen Röteln-IgG-Übertragungstiter ihrer Mütter, der jedoch bei der Nachuntersuchung im 4. postpartalen Monat bereits um 4 Titerstufen abgefallen

war; dies spricht gegen eine konnatale Rötelninfektion. Die Röteln-IgM-Befunde waren sowohl bei der Geburt als auch bei der Nachuntersuchung negativ. Auch dies spricht gegen die intrauterine Infektion des Feten. Da bei konnataler Rötelninfektion im 2. oder 3. Trimester der Schwangerschaft in 29 % Röteln-IgM-Antikörper im Nabelschnurblut nachgewiesen werden können und in 52 % persistierende Röteln-IgG-Titer über 7 Lebensmonate hinaus auftreten, dürften die beiden Neugeborenen unserer Studie wohl keine Rötelninfektion in utero durchgemacht haben. Auch die unauffällige klinische Symptomatik bekräftigt diese Aussage (74; 11).

Die Antikörperbefunde der beiden Mütter sind jedoch typisch für eine Rötelnreinfektion: Der signifikante Röteln-IgG-Anstieg um 4 Titerstufen, wie Bove und Mitarbeiter bereits 1970 beschrieben, deutet darauf hin (8). Auch der schwach positive Röteln-IgM-Befund, den Doerr und Mitarbeiter neuerdings als Boostereffekt auch bei Rötelnwildvirusimmunen beobachten konnten, ist typisch (14). Die bei Rötelnreinfektionen von Doerr und Mitarbeitern beschriebenen unspezifischen, klinisch inapparenten Boosterreaktionen, speziell gegen Zytomegalie- und Herpes-simplex-Virus, konnten wir bei den beiden Müttern jedoch nicht feststellen (14). Da aus der Literatur bekannt ist, daß ELISA-Röteln-IgM-Tests falsch-positive Werte aufgrund von Rheumafaktoren oder vorhandenen IgM-Antikörpern gegen das Epstein-Barr-Virus ergeben können, wurden die beiden mütterlichen Seren dementsprechend überprüft (13; 50): Wir konnten weder Rheumafaktoren noch serologische Anhaltspunkte für eine frische infektiöse Mononukleose ermitteln. Es handelte sich demnach um einen röteln-spezifischen Boostereffekt im IgG- und IgM-Bereich.

Ähnliches konnten wir in der Herpes-simplex-Serologie der Mutter-Kind-Serumpaare feststellen. In der Untersuchung auf spezifische Antikörper gegen Herpes-simplex fanden wir bei 2 Müttern neben Herpes-simplex-IgG-Positivität auch ein schwach positives IgM-Ergebnis:

In einem der beiden Fälle dürfte es sich um eine während der Schwangerschaft rezidivierende Herpes-simplex-Infektion handeln; denn Nahmias konnte einen Herpes-simplex-IgM-Anstieg nicht nur bei primärer Infektion, sondern auch bei rezidivierender Herpes-simplex-Infektion nachweisen (51). Auch die Symptomfreiheit der Mutter am Geburtstermin spricht nicht gegen ein Herpesrezidiv, da 70 % der Mütter von Herpes-infizierten Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt klinisch unauffällig sind (79). Spezifische IgM-Antikörper gegen Zytomegalie-, Röteln- und Epstein-Barr-Viren konnten wir bei der Mutter nicht finden, so daß eine unspezifische Boosterreaktion ausgeschlossen ist (14). Ein falsch positives Ergebnis aufgrund von Rheumafaktoren ist ebenfalls nicht möglich, da die Mutter Rheumafaktor-negativ war.

Obwohl das Infektionsrisiko für den Feten auf 40 % bei einer floriden Herpesinfektion der Mutter geschätzt wird, fand hier offensichtlich kein intrauteriner Virusbefall der Frucht statt; das Neugeborene besaß weder bei Geburt noch im 3. Lebensmonat spezifische IgM-Antikörper gegen das Herpes-simplex-Virus, außerdem war der bei Geburt positive spezifische IgG-Spiegel nach 3 Lebensmonaten größtenteils bereits abgebaut (42).

Die zweite Herpes-simplex-IgM-positive Mutter (Index 1,10) war bei Geburt ebenfalls klinisch unauffällig. Der spezifische IgG-Spiegel war zweifach positiv. Zudem fanden wir im mütterlichen Serum des 2. postpartalen Tages einen mäßig hohen Zytomegalie-IgG-Index und erstaunlicherweise einen mäßig hohen IgM-Index (1,9) gegen das Zytomegalievirus. IgM-Antikörper gegen Röteln- und Epstein-Barr-Viren waren nicht nachweisbar. Vermutlich fand bei der Mutter eine Reaktivierung einer Zytomegalievirus-Infektion in der Schwangerschaft statt, da der Zytomegalie-IgM-Spiegel wesentlich höher als der IgM-Spiegel gegen Herpes-simplex lag. Der erhöhte Herpes-simplex-IgM-Wert könnte im Sinne einer unspezifischen, klinisch inapparenten Boosterreaktion auf die Zytomegalieinfektion verstanden werden (14). Diese reaktivierten Zytomegalieinfektionen verlaufen bei der Mutter meist klinisch symptomlos, wie auch in diesem Fall (16).

Trotzdem liegt nach Panjvani und Hanshaw das kindliche Infektionsrisiko bei einer reaktivierten mütterlichen Zytomegalie in der Schwangerschaft bei 40 % (55). In unserer Studie war das Neugeborene jedoch aufgrund klinischer und serologischer Befunde nicht konnatal infiziert.

Auch in diesem Fall war ein falsch-positives Ergebnis durch Rheumafaktoren ausgeschlossen.

Die Reaktivierung einer latenten Zytomegalie tritt in 0,7 % bis 2,9% während einer Schwangerschaft auf (71).

Dies dürfte auch bei der zweiten Mutter, bei der wir einen schwach positiven IgM- und IgG-Antikörperspiegel gegen das Zytomegalievirus am 2. postpartalen Tag gefunden hatten, der Fall gewesen sein. Die mütterlichen IgM-Befunde gegen Röteln-, Herpes-simplex- und Epstein-Barr-Virus waren, wie auch die Rheumafaktoren, negativ: Unspezifische Boosterreaktionen oder ein falsch-positives Ergebnis aufgrund von Rheumafaktoren scheiden somit aus. Allerdings konnten wir in der Literatur lediglich den Hinweis auf eine IgM-Boosterreaktion bei Röteln- und Herpes-simplex-Reinfektion finden, nicht jedoch bei Reaktivierung einer latenten Zytomegalie (14; 51). Eine intrauterine Infektion des Neugeborenen konnten wir jedoch auch in diesem Fall sicher ausschließen, denn im Nabelschnurblut waren keine IgM-Antikörper gegen das Zytomegalievirus zu finden. Allerdings sind nur bei 89 % der konnatal infizierten Kinder am Geburtstermin spezifische IgM-Antikörper nachweisbar (30). Da jedoch auch der Zytomegalie-IgG-Spiegel beim Kind im 4. Lebensmonat bereits abgebaut war, ist somit ein intrauteriner Virusbefall widerlegt.

Wir fanden demnach bei 66 Mutter-Kind-Serumpaaren, die wir auf Röteln-spezifische Antikörper testeten 2 mütterliche Reinfektionen. Bei 69 Serumpaaren stellten wir im Herpes-simplex-Antikörpersuchtest die Reinfektion von 1 Mutter fest. Im Kollektiv der 50 auf Zytomegalievirusantikörper untersuchten Serumpaare fanden sich 2 Reaktivierungen einer Zytomegalie.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Studie befaßt sich mit dem Antikörperstatus gegen 4 teratogene Viren (Röteln-, Herpes-simplex-, Zytomegalie- und Epstein-Barr-Virus) und dem Direktnachweis von HBsAntigen bei 302 Neugeborenen und 69 dazugehörigen Müttern.

Die Durchseuchung der Schwangeren und somit die Häufigkeit transplazentar übertragener Antikörper der Klasse IgG bei Neugeborenen lag mit 95 % bei Röteln, 87 % bei Herpes-simplex und 97 % bei Epstein-Barr-Virus sehr hoch. Plazentagängige Zytomegalie-Antikörper besaßen lediglich 44 % der Neugeborenen.

Bei der Gegenüberstellung spezifischer IgG-Spiegel von Mutter und Kind konnten wir höhere Antikörperspiegel gegen Röteln-, Herpes-simplex- und Zytomegalie-Viren beim Neugeborenen im Vergleich zur Mutter finden, wohl ein Hinweis auf die Anreicherung plazentagängiger Antikörper im Feten. Mit zunehmendem Alter der Mutter stieg die Häufigkeit Zytomegalie- und Herpes-simplex-IgG-positiver Neugeborener an, dies bedeutet: Die Durchseuchung Schwangerer mit Zytomegalie und Herpes-simplex nimmt mit deren Alter zu. Bei Röteln- und Epstein-Barr-Viren konnten wir keine Zunahme der Durchseuchung im gebärfähigen Alter feststellen.

Die Häufigkeit Röteln-, Herpes-simplex-, Zytomegalie- und Epstein-Barr-Virus-IgG-positiver Neugeborener und die geometrischen Mittelwerte positiver IgG-Ergebnisse

lagen bei Frühgeborenen niedriger als bei Reifgeborenen. Eine im ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenon noch nicht voll ausgeprägte Anreicherung von plazentagängigen Antikörpern im Feten könnte möglicherweise hierfür verantwortlich sein. In der Literatur fanden wir hierzu keinen Nachweis.

Bei den 302 hinsichtlich Röteln-, Herpes-simplex- und Zytomegalie untersuchten Neugeborenen und den 119 auf Epstein-Barr-Viren und HBsAg getesteten Kindern war keine konnatale Virusinfektion nachweisbar.

Unter 66 Mutter-Kind-Serumpaaren kamen 2 Rötelnreinfektionen der Mutter während der Schwangerschaft vor. 2 mütterliche Zytomegaliereaktivierungen konnten wir bei der Untersuchung von 50 Serumpaaren feststellen. Nur 1 Herpes-simplex-Rezidiv der Mutter während der Schwangerschaft zeigte sich bei der Herpes-simplex-Serologie von 69 Mutter-Kind-Serumpaaren.

6. LITERATUR

1. ALFORS, K.: Epidemiological studies of congenital cytomegalovirus infection. *Scand. J. Infect. Dis.* suppl. 34 (1982)
2. AHLFORS, K., JVARSSON, S.A., JOHNSON, T. SVANBERG, L.: Primary and secondary maternal cytomegalovirus infections and their relation to congenital infection. *Acta Paediatr. Scand.* 71, 109-113 (1982).
3. ALAGILLE, D., ODIEVRE, M.: Liver and biliary tract disease in childhood. Wiley & Sons, New York (1979)
4. ALFORD, C.A., STAGNO, S., PASS, R.F.: Natural history of perinatal cytomegalovirus infection. In: *Perinatal infections*. Ciba Foundation Symposium 77, 125-147 (1980)
5. ANTONIADIS, G., JORDANSKI, H.: Über die diaplazentare Übertragung von komplementbindenden Antikörpern gegen das Zytomegalievirus. *Zgl. Bakt. 1.Abt. Orig.* 216, 428-434 (1971)
6. BERGER, J.: Zur Epidemiologie prä- und perinataler Virusinfektionen, In: *Der prä- und perinatale Virusinfekt. Bericht von der Tagung der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V. in Verbindung mit dem Deutschen grünen Kreuz, München 1981, 15-30.* Medizinische Verlagsgesellschaft Marburg/Lahn (1981).
7. BERTHOLD, H., HELLWIG, H., BÖHM, N., KOLLER, K. FEUCHTINGER, T., FABER, M.: Intrauterine/diaplazentare HBV-Infektion: Nachweis von Anti HBc IgM beim Neugeborenen. In: *Der prä- und perinatale Virusinfekt. Bericht von der Tagung der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V. in Verbindung mit dem Deutschen grünen Kreuz. München 1981, 155-160.* Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg/Lahn (1981)
8. BOVE, A., NICOLAS, A., MONTAGNON, B.: Reinfection with rubella in pregnant women. *Lancet* 1, 1251-1253 (1971)

9. CHUNG-HO-CHANG, NIGRO, M.A., PERRIN, E.V.: Cerebral malakoplakia and neonatal herpes simplex infection. Arch. Pathol. Lab. Med. 104, 494-495 (1980)
10. Committee on fetus and newborn, committee on infections diseases. Perinatal herpes simplex virus infections. Pediatr. 66, 147-149 (1980)
11. CRADOCK-WATSON, J.E., RIDEHALGH, M.K.S.: Fetal infection resulting from maternal rubella after the first trimester of pregnancy. J. Hyg., Camb. 85, 381-391 (1980)
12. DERSO, A., BOXALL, E.H., TARLOW, M.J., FLEWETT, T.H.: Transmission of HBsAg from mother to infant in four ethnic groups. Brit.Med. J. 1, 949-952 (1978)
13. DOERR, H.W., BRAUN, R., MUNK, K.: Nachweis Röteln-spezifischer IgM-Antikörper. Vergleich und Bewertung verschiedener Methoden. In: Der prä- und perinatale Virusinfekt. Bericht von der Tagung der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V. in Verbindung mit dem Deutschen grünen Kreuz, München 1981, 91-94. Medizinische Verlagsgesellschaft Marburg/Lahn (1981)
14. DOERR, H.W., GEISEN, H.P., KAPP, M., SCHMIDT, W.: Antikörperentwicklung nach Rötelnvakzination im Wochenbett bei primär röteln-seropositiven Frauen. Nachweis von antigen-spezifisch (Röteln) und nicht spezifisch stimulierten Antikörpertitern. Dtsch. med. Wschr. 105, 1316-1320 (1980)
15. DUPUY, J.M., GIRAUD, P., DAPUY, C., DROVET, J., HOOFNAGLE, J.: Hepatitis B in children. II. Study of children born to chronic HBsAg carrier mothers. J. Pediatr. 92, 200-204 (1978)
16. EDITORIAL: Congenital cytomegalovirus infection. Lancet 1, 801-802 (1983)
17. EIFE G., VOGT, D.: Rötelnantikörper in der weiblichen Bevölkerung. Untersuchungen in Bayern (1969). Mchn., med. Wschr. 112, 709-711 (1970)
18. EILARD, T., STRANNEGARD, Ö.: Rubella reinfection in pregnancy followed by transmission to the fetus. J. Infect. Dis. 129, 594-596 (1974)
19. EMBIL, J.A., HALDANE, E.V., MACKENZIE, R.A.E., VAN ROOGEN, C.E.: Prevalence of cytomegalovirus infection in a normal urban population in Nova Scotia. Canadian Med. Association J. 101, 730-733 (1969).

20. EMBIL, J.A., OZERE, R.L., HALDONE, E.V.: Congenital cytomegalovirus infection in two siblings from consecutive pregnancies. *J. Pediatr.* 77, 417-421 (1970)
21. ENDERS-RUCKLE, G., LINDEMANN, L.: The age distribution of rubella antibodies in Germany. *Symp. series immunobiol. Standard* 11, 49-58 (1969)
22. EVANS, A.S., NIEDERMAN, J.C.: Epstein-Barr-Virus. In: Evans, A.S. [ed.]: *Viral infections of humans: epidemiology and control*. Plenum, New York, 209-233 (1976)
23. FLEISHER, G.R., BOLOGNESE, R.: Seroepidemiology of Epstein-Barr-Virus infections in pregnant women. *J. Infect. Dis.* 145, 537-541 (1982)
24. FLEISHER, G., BOLOGNESE, R.: Persistent Epstein-Barr-Virus infection and pregnancy. *J. Infect. Dis.* 147, 982-986 (1983)
25. FLEISHER, G., HENLE, W., HENLE, G., LENNETTE, E.T., BIGGAR, R.J.: Primary infection with Epstein-Barr virus in infants in the United States: clinical and serologic observations *J. Infect. Dis.* 139, 553-558 (1979)
26. FORSGREN, M., CARLSTROM, G., STRANGERT, K.: Congenital rubella after maternal reinfection. *Scand. J. Infect. Dis.* 11, 81-83 (1979)
27. GRANT, S., EDMONT, E., SYME, J.: A prospective study of cytomegalovirus in pregnancy. *J. Infect.* 3, 24-31 (1981)
28. GRESSER, J., LANG, D.: Relationship between viruses and leukocytes. *Progr. Med. Virol.* 8, 62 (1966)
29. GRIFFITH, P.V., CAMPBELL-BENZIE, A., HEATH, R.B.: A prospective study of cytomegalovirus infection in pregnancy *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 87, 308-314 (1980)
30. GRIFFITH, P.D., STAGNO, S., PASS, R.F., SMITH, R.J., ALFORD, C.A.: Congenital cytomegalovirus infection: Diagnostic and prognostic significance of the detection of specific immunoglobulin M antibodies in cord serum. *Pediatr.* 69, 544-549 (1982).
31. HANSHAW, J.B.: Cytomegalovirus complement fixing antibody in microcephaly. *N. Eng. J. Med.* 275, 476-479 (1966)

32. HANSHAW, J.B., SCHEINER, A.P., MOXLEY, A.W., GAUV, L., ABEL, V. SCHEINER, B.: School failure and deafness after "silent" congenital cytomegalovirus infection. N. Engl. J. Med. 295, 468-470 (1976)
33. HARCOURT, G.V., BEST, J.M., BANDTVALA, J.E.: Rubella specific serum and nasopharyngeal antibodies in volunteers with naturally acquired and vaccine-induced immunity after intranasal challenge. J. Infect. Dis. 142, 145-155 (1980)
34. HENLE, W., HENLE, G.: Immune responses to Epstein-Barr-virus. In: Notkins, A.L.: Viral immunology and immunopathology. Academic Press 261-271 New York (1975).
35. HENLE, G., HENLE, W., CLIFFORD, P., DIEHL, V., KAFUKO, G.W., KIRYA, B.G., KLUSI, G., MORROW, R.H., MUNUBE, G.M.R., PIKE, P., TUKEI, P.M., ZIEGLER, J.L.: Antibodies to Epstein-Barr virus in Burkitt's lymphoma and control groups. J.N.C.J. 43, 1147-1157 (1969)
36. HONIG, P.J., BROWN, O.: Congenital herpes simplex virus infection initially resembling epidermolysis bullosa. J. Pediatr. 101, 958-960 (1982)
37. HUANG, E.S., ALFORD, C.A., REYNOLDS, D.W., STAGNO, S., PASS, R.F.: Molecular epidemiology of cytomegalovirus infections in women and their infants. N. Engl. J. Med. 303, 958-962 (1980)
38. ICART, J., DIDIER, J.: Infections due to Epstein-Barr virus during pregnancy. J. Infect. Dis. 143, 499 (1981)
39. JOLI, A. CECCAVELLI, G., FREZZA, L.: Trasmissione diaplacentare di anticorpi per il virus della rosolia. Boll. sieroter. milan 48, 472 (1968)
40. JONGAS, J.H., ALFIERIE, C., LEGRITZ-WILLS, M., BROCHU, P., JASMIN, G., BOLDOGH, J., MUDNEY, E.S.: Simultaneous infection with Epstein-Barr virus and cytomegalovirus N. Engl. J. Med. 304, 1399-1403 (1981)
41. KISTLER, G.S.: Morphologische Aspekte des pränatalen Virusinfektes. In: Der prä- und perinatale Virusinfekt. Bericht von der Tagung der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V., in Verbindung mit dem Deutschen grünen Kreuz, München 1981, 31-40 Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg/Lahn (1981)

42. KNORR, K.: Der pränatale Virusinfekt aus der Sicht des Gynäkologen. In: Der prä- und perinatale Virusinfekt. Bericht von der Tagung der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V. in Verbindung mit dem Deutschen grünen Kreuz, München 1981, 55-66. Medizinische Verlagsgesellschaft Marburg/Lahn (1981)
43. KRABBE, S., MESSE, J., ULDALL, P.: Primary Epstein-Barr virus infection in early childhood. Arch. Dis. Child. 56, 49-52 (1981)
44. KRECH, V.: Complementfixing antibodies against cytomegalovirus in different parts of the world. Bull WHO 49, 103-106 (1973)
45. KRECH, V.: Diagnostik und Prävention prä- und perinataler Virusinfektionen: Zytomegalie und andere Herpesviren. In: Der prä- und perinatale Virusinfekt. Bericht von der Tagung der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V. in Verbindung mit dem Deutschen grünen Kreuz, München 1981, 95-106. Medizinische Verlagsgesellschaft Marburg/Lahn (1981)
46. KRECH, V., JUNG, M.: Epidemiologie, Virologie und virologische Diagnose der Zytomegalie. klin.Wschr. 51, 529-532 (1973)
47. LOKE, Y.W.: Immunology and immunopathology of the human foetal-maternal interaction. Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam/New York/Oxford, 71 (1978)
48. MELISH, M.E., HANSHAW, J.B., ROCHESTER: Congenital cytomegalovirus infection. Developmental progress of infants detected by routine screening. Am.J. Dis. Child. 126, 190-194 (1973)
49. MONTGOMERY, R., YOUNGBLOOD, L., MEDEARIS, D.N.: Recovery of cytomegaloviruses from the cervix in pregnancy. Pediatr. 49, 524-531 (1971)
50. MORGAN-CAPNER, P., TEDDER, R.S., MACE, J.E.: Reactivity for rubella-specific IgM in sera from patients with infectious mononucleosis. Lancet 1, 589 (1983)
51. NAHMIAS, A.J.: The laboratory diagnosis of herpes simplex virus infection: Prospects and problems. Diagnostic Horizons 1, 1-5 (1977)

52. NAHMIAS, A.J., ALFORD, C.A., KORNES, S.B.: Infection of the newborn with herpes virus hominis. *Adv. Pediatr.* 17, 285 (1970)
53. NAHMIAS, A.J., VISINTINE, A.M.: Herpes simplex. In: Remington, J., Klein J. (eds): *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia, W.B. Saunders Com 165 (1976)
54. NUMAZAKI, Y., YANO, N., MORIWA, T., et al: Primary infection with human cytomegalovirus: Virus isolation from healthy infants and pregnant women. *Am.J. Epidemiol.* 91, 410-417 (1970)
55. PANJVANI, ZEHR, F.K., HANSHAW, J.B.: Cytomegalovirus in the perinatal period. *Am.J. Dis. Child.* 135, 56-60 (1981)
56. PARTRIDGE, W., FLEWETT, T.H., WHITEHEAD, J.E.M.: Congenital rubella affecting an infant whose mother had rubella antibodies before conception. *Br.Med. J.* 282, 187-188 (1981)
57. PECKHAM, C.S., KONG SHIN CHIN; Coleman, J.C., HENDERSON, K., HURLBY, R., PREECE, P.M.: Cytomegalovirus infection in pregnancy: Preliminary findings from a prospective study. *Lancet* 1, 1352-1355 (1983)
58. PELLER, P., GOETZ, O.: Verbreitung des Zytomegalie-Virus bei Kindern und Erwachsenen im Raum München. *Munch.med.Wschr.* 120, 623-626 (1978)
59. PRAKASH, S.S., SETH, P.: Evaluation of indirect hemagglutination and its inhibition in the differentiation between antibodies to herpes simplex virus types 1 and 2 for seroepidemiologic studies: use of a II/I index threshold of 85 and an assay of type-specific antibodies. *J.Infect. Dis.* 139, 524-528 (1979)
60. ROLA-PLESZCZYNSKI, M., FRENKEL, L.D., FUCCILLO, D.A., et al: Specific impairment of cell-mediated immunity in mothers of infants with congenital infection due to cytomegalovirus. *J.Infect. Dis.* 136, 386-391 (1977)
61. ROSENDAHL, C., KOCHEN, M.M., KRETSCHMER, R., WEGSCHEIDER, K. KAISER, D.: Avoidance of perinatal transmission of hepatitis B virus: Is passive immunisation always necessary? *lancet* 1, 1127-1129 (1983)

62. SCHMITZ, H., SCHERER, M.: IgM antibodies to Epstein-Barr virus in infectious mononucleosis. Arch. Gesamte Virusforsch. 37, 332-339 (1972)
63. SCHOPFER, K., LAUBER, E., KRECH, V.: Congenital cytomegalovirus infection in newborn infants of mothers infected before pregnancy. Arch. Dis. Childh. 53, 539 (1978)
64. SHIMAN CHANG, R.: Epstein-Barr-virus antibody profile in an infant congenitally infected by the EBV. Pediatr. 70, 823-824 (1982)
65. SHIRAKI, K., YOSHIHARA, N., SAKURAI, M., ETO, T. KAWANA T.: Acute hepatitis B in infants born to carrier mothers with the antibody to hepatitis Be antigen. J. Pediatr. 97, 768-770 (1980)
66. SOMMERVILLE, R.G.: Rapid diagnosis of viral infections by immunofluorescent staining of viral antigens in leukocytes and macrophages. Progr. Med. Vitol. 10, 398 (1968)
67. STAGNO, S., Pass, R.F., MEYER, E., DWORSKY, HENDERSON, R.E., MOORE, E.G., WALTON, P.D., ALFORD, C.A.: Congenital cytomegalovirus infection: The relative importance of primary and recurrent maternal infection. N.Engl. J. Med. 306, 945-949 (1982).
68. STAGNO, S., REYNOLDS, D.W., HUANG, E.S., et al: Congenital cytomegalovirus infection: Occurrence in an immun population. N.Engl. J. Med. 296, 1254-1258 (1977)
69. STAGNO, S., REYNOLDS, D.W., TSIANTOS, A., et al: Comparative serial virologic and serologic studies of symptomatic and subclinical congenitally and nately acquired cytomegalovirus infections. J. Infect. dis. 132, 568-577 (1975)
70. STERN, H., ELEK, S.D.: The incidence of infection with cytomegalovirus in a normal population. A serological study of Greater London. J. Myg. 63, 79 (1965)
71. STERN, H. TUCKER, S.M.: Prospective study of cytomegalovirus infection in pregnancy. Br. Med. J. 2, 268-270 (1973)
72. STRANNEGARD, Ö., HOLM, S.E., HERMODSSON, S., NORBY, R., LYCKE, E.: Case of apparent reinfection with rubella. Lancet 1, 240-241 (1970)

73. VEJTORP, M., MANSA; B.: Rubella IgM antibodies in sera from infants born after maternal rubella later than the twelfth week of pregnancy. Scand.J. Infect. Dis. 12, 1 (1980)
74. VESIKARI, T.: Rubella antibodies in infants whose mothers had rubella during the second and third trimesters of pregnancy. Scand.J. Infect. Dis. 3, 1 (1981)
75. VESIKARI, T., VAHERI, A., PETTAY, O., KUNNAS; M.: Congenital rubella: Immune response of the neonate and diagnosis by demonstration of specific IgM antibodies. J. Pediatr. 75, 658-664 (1969)
76. VESTERGAARD, B.F., RUNE; S.J.: Type - specific herpes-simplex virus antibodies in patients with recurrent duodenal ulcer. Lancet 1, 1273-1274 (1980)
77. VISINTINE; A.M., GERBER, P., NAHMIAS; A.J.: leukocyte transforming agent (Epstein-Barr virus) in newborn infants and older individuals. J. Pediatr. 89, 571-575 (1976)
78. WHITTEY, R.J., BRASHFIELD, D., REYNOLDS; D.W. et al: Protracted pneumonitis in young infants associated with perinatally acquired cytomegaloviral infection. J. Pediatr. 89, 16-22 (1976)
79. WHITTLEY, R.J. NAHMIAS, A.J., VISINTINE, A.M., FLEMING, C.L., ALFORD; C.A.: The natural history of herpes simplex virus infection of mother and newborn. Pediatr. 66, 489-494 (1980)
80. WILLIAMSON, D.W., DESMONT, M.M., LATEVERS; N., TABER, L.H., CATLIN, F.J., WEAVER, T.G.: Symptomatic congenital cytomegalovirus. Disorders of language, learning and hearing. Am J. Dis. Child, 136, 902-905 (1982)
81. YEAGER, A.S., PALUMBO; P.E., MALACHOWSKI, N., ARIAGNO, R.L., STEVENSON; D.K.: Sequelae of maternally derived cytomegalovirus infections in premature infants, J. Pediatr. 102, 918-922 (1983)

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. med. P. Peller für die freundliche Überlassung des Themas, die wertvollen Anregungen und die Korrektur der Arbeit,

Herrn Prof. Dr. med.K. Riegel und Herrn Prof. Dr. med. H. Versmold für die Überlassung der Neugeborenenserien,

Herrn Prof. Dr. med. H. Welsch für die Überlassung der Serien von Müttern,

Frau H.Nickel und Frau H. Gramm für die ausdauernde Unterstützung im Labor.

L E B E N S L A U F

- 17.03.1960 Geburt in München als einzige Tochter des
Fachstudienrates Nikolaus Köll und seiner
Ehefrau Erika Köll, geb. Huber.
- 1966/1967 Besuch der Volksschule am Dom-Pedro-Platz in
München
- 1967-1970 Besuch der Volksschule an der Fasanenstraße
in Unterhaching
- 1970-1979 Besuch des altsprachlichen Gymnasiums der
Armen Schulschwester v.U.L.Fr. am Anger
in München
- WS 1979/1980 Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig-
Maximilian-Universität München
- Nov. 1982 Beginn des praktischen Teils meiner Promo-
tionsarbeit in der Virusabteilung der
Friedrich-Baur-Stiftung, Kinderklinik der
Universität München
- 24.04.1986 schriftlicher Teil des Dritten Abschnitts
der Ärztlichen Prüfung
- 15.05.1986 mündlicher Teil des Dritten Abschnitts der
Ärztlichen Prüfung
- 27.05.1986 Ärztliche Approbation

